

Thèse de Doctorat de l'Université Paris 7 – Denis Diderot

UFR de Physique

Ecole Doctorale :

**Physique Macroscopique**

Spécialité :

**Acoustique Physique**

Présentée par :

Thomas DEFFIEUX

Pour obtenir le grade de Docteur de l'Université Paris 7

Palpation par force de radiation ultrasonore et  
échographie ultrarapide :  
Applications à la caractérisation tissulaire *in vivo*.

---

sous la direction de Mickaël Tanter

---

Soutenue le 9 Décembre 2008

Devant le jury composé de :

Claude Boccara	Rapporteur
Dominique Cathignol	Rapporteur
Claude Cohen-Bacrie	
Mathias Fink	
Patrice Flaud	Président du Jury
Frédéric Patat	
Mickaël Tanter	Directeur de thèse
Anne Tardivon	



# Remerciements

- Mickaël, pour ses grandes qualités tant scientifiques qu'humaines. Un excellent chercheur et un chef hors pair. Toujours à l'écoute, plein de gentillesse et dévoué. En souvenir de ces soirées à l'autre bout du monde qui resteront gravées dans ma mémoire.
- Jean-Luc, pour son énergie, sa capacité à abattre les obstacles et son soutien inconditionnel. J'ai eu beaucoup de chance de pouvoir travailler avec quelqu'un comme lui dont la détermination et la motivation en font un véritable moteur. Le Mc Gyver des ultrasons : rien de l'arrête.
- Gabriel, pour toutes nos discussions sérieuses et moins sérieuses autour d'une tasse de thé. Ce fût un plaisir de travailler et palabrer avec lui même si ça n'a pas toujours du être facile !
- Jeremy, pour son soutien permanent, son humour corrosif, en particulier dans ses codes Matlab, et ses qualités scientifiques. Ce fût un privilège de poursuivre ses travaux.
- Mathias pour ses idées toujours plus nombreuses et ses nombreuses interventions d'encouragement et de remobilisation des troupes.
- Benoit et Pierre, pour tous ces moments passés à discuter science ou conscience autour d'un café ou d'une bière, pour leur amitié. En souvenir de ces soirées corses inoubliables à refaire l'élastographie jusqu'au petit matin. Bonne chance pour la suite.
- Tous mes collègues de thèse ou de postdoc : Francky, Benbob, Beufa, Geoffroy, Olivier, Marie, Jérôme, Emilie et les autres toujours prêts à mettre l'ambiance dans le labo en s'adonnant à l'acoustique audible et joyeuse.
- Toute l'équipe du Loa et de Supersonic, et en particulier, Arnaud T, les 3 Mathieu, Philou, Laurent, David, Ralph, Jean-François, Claire, Julien et Patricia.
- L'ensemble des membres du Jury qui ont pris le temps de lire ce manuscrit et m'ont fait l'honneur de bien vouloir participer à ma soutenance.



- Mes parents et mon frère Nicolas, pour m'avoir toujours soutenu et épaulé quand j'en avais besoin. Pour m'avoir aidé à prendre les bonnes décisions tout au long de mon parcours et dans les moments difficiles. Pour la relecture salvatrice. Si j'en suis là où j'en suis aujourd'hui c'est à eux que je le dois. Merci.
- Marie, pour son amour et son soutien. Son immense talent pour vivre et faire mieux vivre, et avec le sourire siouplait.
- Mes amis de Bordeaux, Strasbourg et Paris et qui se reconnaîtront, pour leur présence et leur soutien à travers toutes les petites soirées, sorties roller, picnic ou ciné au long de ces trois ans. Vous êtes tous invités à New-York pour la suite des festivités.
- L'association Scribe-Paris, pour tous ces mardis soir de défoulement sur les planches et tous ces week-end de bûcheronnage. Tant de bonne humeur et de talents.  
A voir sur scène cette année dans "la tête des autres" de Marcel Aymé ([www.scribeparis.org](http://www.scribeparis.org)).



Solidarité Chrétienne Résolument Internationale  
pour le Financement de Bourses d'Etudes  
37 rue Tournefort 75005 Paris  
contact@scribeparis.org  
www.scribeparis.org

présente la pièce de théâtre



# la tête des autres

de Marcel Aymé

Tous les lieux et dates de représentations sont consultables sur le site internet de l'association :  
**<http://scribeparis.org>**

Réserver auprès de Valéria: [reservation@scribeparis.org](mailto:reservation@scribeparis.org) ou 06 43 12 88 10

Clôture des réservations 3h avant le spectacle

Libre participation aux frais

*Les fonds recueillis serviront à financer des bourses d'études pour des étudiants du Haut-Karabagh*



# Table des matières

<b>Introduction</b>	<b>1</b>
<b>1 Introduction à l'échographie et l'élastographie</b>	<b>3</b>
Introduction . . . . .	3
A Les ondes mécaniques . . . . .	4
1 Loi de Hooke . . . . .	4
2 Equation d'onde . . . . .	7
B Echographie . . . . .	10
1 Principe . . . . .	10
2 Formation d'image . . . . .	11
3 Utilisation en clinique . . . . .	11
C Elastographie . . . . .	13
1 Principe général . . . . .	13
2 Les techniques d'élastographie . . . . .	14
Conclusion . . . . .	25
<b>2 Supersonic Shear Imaging : Vers l'<i>in vivo</i></b>	<b>27</b>
Introduction . . . . .	27
A Rappels et principe du SSI . . . . .	28
1 Excitation par pression de radiation . . . . .	28
2 Acquisition par imagerie ultrarapide . . . . .	35
3 Inversion locale . . . . .	40
B Vers l'imagerie <i>in vivo</i> . . . . .	41
1 Nouveau problème inverse : le temps de vol . . . . .	41
2 La reconstruction d'une image . . . . .	49
3 Stratégies d'estimation . . . . .	53
4 De nouveaux échographes . . . . .	57
C Perspectives . . . . .	60
1 Imagerie compound et SSI . . . . .	60
2 Imagerie compound ou fréquence d'imagerie élevée ? . . . . .	64
Conclusion . . . . .	66
<b>3 Premiers essais cliniques</b>	<b>67</b>
Introduction . . . . .	67
A Elastographie du sein . . . . .	68
1 Enjeux cliniques . . . . .	68
2 Protocole . . . . .	72
3 Les résultats . . . . .	74
4 Discussion . . . . .	79
B Elastographie du foie . . . . .	82
1 Enjeux cliniques . . . . .	82
2 Protocole . . . . .	85
3 Résultats . . . . .	87
4 Discussion . . . . .	90
C Elastographie du muscle . . . . .	91
1 Les oedèmes . . . . .	91
2 Les maladies neuromusculaires . . . . .	95
Conclusion . . . . .	99
<b>4 Shear Wave Spectroscopy</b>	<b>101</b>

Introduction . . . . .	101
A La dispersion . . . . .	102
1 Onde plane . . . . .	102
2 Modèles rhéologiques et dispersion . . . . .	103
3 Potentiel pour le diagnostic . . . . .	106
B Méthode et validation . . . . .	107
1 Etat de l'art . . . . .	107
2 Estimation de la vitesse de phase . . . . .	110
3 Validation sur des gels . . . . .	116
C Résultats In Vivo . . . . .	119
1 Protocole SSI . . . . .	119
2 Dispersion dans le foie . . . . .	120
3 Dispersion dans le muscle . . . . .	122
4 Mesures semi locales . . . . .	127
Conclusion . . . . .	130
<b>5 Imagerie rapide du muscle</b>	<b>131</b>
Introduction . . . . .	131
A La contraction musculaire . . . . .	132
1 Physiologie de la contraction . . . . .	132
2 Propriétés de la contraction . . . . .	134
B Méthode . . . . .	136
1 Etat de l'art . . . . .	136
2 écho-Mécanomyographie . . . . .	138
3 Protocole . . . . .	141
C Résultats In Vivo . . . . .	143
1 Expérience initiale . . . . .	143
2 Dynamique temporelle . . . . .	146
3 Sommation spatiale . . . . .	149
4 Sommation temporelle . . . . .	153
5 Acquisition 3D . . . . .	153
D Discussion . . . . .	157
1 Propagation et couplage . . . . .	157
2 Aspect clinique . . . . .	159
Conclusion . . . . .	162
<b>Conclusion</b>	<b>163</b>

# Table des figures

1.1	Contraintes et déformations . . . . .	5
1.2	Onde de compression et onde de cisaillement . . . . .	8
1.3	Sarvazyan 1995 - Modules de compression (K) et de cisaillement ( $\mu$ ) des tissus biologiques . . .	9
1.4	www.philips.com - Images échographiques utilisées en clinique . . . . .	12
1.5	Principe de l'élastographie statique . . . . .	14
1.6	Garra 1997 - Elastogramme d'un fibroadénome <i>in vivo</i> . . . . .	14
1.7	Versions commerciales de l'élastographie statique - . . . . .	15
1.8	Principe de l'élastographie par résonance magnétique . . . . .	16
1.9	www.mayo.edu - Ondes de cisaillement <i>in vivo</i> par MRE . . . . .	16
1.10	Images IRM et d'élasticité d'un sein . . . . .	17
1.11	Silva 2003 - Principe de la vibroacoustographie . . . . .	18
1.12	Urban 2007 - Image de vibroacoustographie d'un sein <i>in vivo</i> . . . . .	18
1.13	Principe du ARFI . . . . .	19
1.14	K Nightingale - Acoustic Radiation Force Imaging sur un sein <i>in vivo</i> . . . . .	19
1.15	Principe du palpeur acoustique . . . . .	20
1.16	Gennisson 2003 - Elastographie transitoire 1D . . . . .	21
1.17	Principe de l'élastographie impulsionnelle 2D . . . . .	22
1.18	Bercoff 2003 - Images d'élasticité <i>in vivo</i> par élastographie impulsionnelle 2D . . . . .	22
1.19	Principe du Supersonic Shear Imaging . . . . .	23
2.1	Force de radiation générée par transfert de quantité de mouvement de l'onde au milieu . . . . .	29
2.2	Bercoff 2004 - Tâche focale et force de radiation . . . . .	30
2.3	Bercoff 2004 - Réponse du milieu à un Dirac de force . . . . .	31
2.4	Bercoff 2004 - Réponse du milieu à une focalisation de 100 $\mu$ s. Simulation et expérience . . . . .	32
2.5	Bercoff 2004 - Principe de la génération d'un cône de Mach supersonique . . . . .	33
2.6	Bercoff 2004 - Cône de Mach supersonique : simulation et expérience. . . . .	34
2.7	Imagerie conventionnelle (Bmode) et onde plane . . . . .	37
2.8	Bercoff 2004 - Comparaison imagerie focalisée et onde plane . . . . .	38
2.9	Calcul des déplacements axiaux par corrélation des signaux ultrasonores . . . . .	39
2.10	Bercoff 2004 - Cartes d'élasticité par inversion locale <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> . . . . .	41
2.11	Principe de l'inversion par temps de vol . . . . .	42
2.12	Directivité de l'onde plane générée dans un muscle <i>in vivo</i> . . . . .	43
2.13	Cône de Mach et surévaluation de la vitesse estimée selon l'axe x . . . . .	43
2.14	Temps de vol en milieu viscoélastique (simulation) . . . . .	44
2.15	Comparaison des algorithmes de corrélation et moindres carrés . . . . .	46
2.16	Inversion locale et temps de vol sur un gel avec inclusion . . . . .	47
2.17	Inversion locale et temps de vol sur un muscle <i>in vivo</i> se contractant . . . . .	48
2.18	Résolution vs. écart-type pour le temps de vol . . . . .	49
2.19	Le multizones pour la formation d'une image complète . . . . .	50
2.20	Recombinaison géométrique . . . . .	51
2.21	Recombinaison pondérée . . . . .	52
2.22	Recombinaison pondérée sur un muscle <i>in vivo</i> . . . . .	52
2.23	Construction de la matrice des temps de vol sur un muscle <i>in vivo</i> . . . . .	54
2.24	Ecart-type de la matrice des temps de vol sur un muscle <i>in vivo</i> . . . . .	55
2.25	Imagerie par matrice des temps de vol (muscle <i>in vivo</i> ) . . . . .	56
2.26	Imagerie multiéchelle par matrice des temps de vol (muscle <i>in vivo</i> ) . . . . .	56
2.27	Estimation globale par matrice des temps de vol (muscle <i>in vivo</i> ) . . . . .	57
2.28	Evolution des systemes d'échographie ultrarapide utilisés pour le passage à l'expérimentation <i>in vivo</i> . . . . .	58
2.29	Principe du compound pour l'imagerie ultrarapide . . . . .	60
2.30	Comparaison imagerie standard et compound sur un fantôme hétérogène . . . . .	62

2.31	Comparaison imagerie standard et compound sur un muscle <i>in vivo</i> perpendiculairement aux fibres musculaires . . . . .	63
2.32	Pourcentage d'image reconstruite par imagerie standard et compound sur un muscle transverse <i>in vivo</i> . . . . .	63
2.33	Influence de la fréquence d'imagerie sur le mode SSI pour un muscle <i>in vivo</i> . . . . .	65
3.1	Mammographie illustrant une lésion maligne . . . . .	69
3.2	Echographies conventionnelles de lésions du sein . . . . .	70
3.3	Sequences SSI utilisées pour le protocole sein . . . . .	73
3.4	Propagation des ondes de cisaillement dans le sein . . . . .	74
3.5	Image d'élasticité du tissu sein . . . . .	75
3.6	Image d'élasticité d'un carcinome ductal infiltrant . . . . .	76
3.7	Image d'élasticité d'une petite lésion . . . . .	76
3.8	Image d'élasticité d'une lésion bénigne solide . . . . .	77
3.9	Image d'élasticité d'un kyste liquide . . . . .	78
3.10	Image d'élasticité d'un second kyste liquide . . . . .	78
3.11	Image d'élasticité d'une lésion suspecte . . . . .	79
3.12	Exemple d'estimation par temps de vol . . . . .	80
3.13	Elasticité des lésions bénignes et malignes sur la nouvelle étude . . . . .	81
3.14	La sonde du fibroscan . . . . .	83
3.15	Ziol 2005 - La corrélation entre élasticité par Fibroscan et score Metavir . . . . .	84
3.16	Positionnement de la sonde échographique pour les mesures sur le foie . . . . .	85
3.17	Propagation des ondes de cisaillement dans le foie . . . . .	87
3.18	Repétabilité des mesures de vitesse de cisaillement dans le foie . . . . .	88
3.19	Mesures de vitesse de cisaillement dans le foie des 15 volontaires sains . . . . .	88
3.20	Image d'élasticité du foie 1 . . . . .	89
3.21	Image d'élasticité du foie 2 . . . . .	89
3.22	www.web-books.com - Le système lymphatique . . . . .	92
3.23	Vitesses de cisaillement pour les 8 volontaires avec et sans bas de contention . . . . .	93
3.24	Evolution de l'élasticité au cours de la journée et avec et sans bas de contention . . . . .	94
3.25	Exemple de carte de vitesse de cisaillement sur le muscle du sujet #6 . . . . .	97
3.26	Vitesses de cisaillement pour les différents syndromes . . . . .	97
4.1	Propagation d'onde en milieu visqueux et non visqueux . . . . .	102
4.2	Elements de base d'un modèle rhéologique . . . . .	103
4.3	Modèle de Voigt . . . . .	104
4.4	Modèle de Maxwell . . . . .	105
4.5	Plaque et vibreur pour les mesures de dispersion <i>in vitro</i> . . . . .	107
4.6	Catheline 2004 - Courbes de dispersion obtenues sur un gel et un muscle <i>in vitro</i> par élastographie impulsionnelle 2D . . . . .	108
4.7	Chen 2004 - Courbes de dispersion obtenues sur deux gels <i>in vitro</i> par vibrométrie laser . . . . .	109
4.8	Zone d'intérêt sélectionnée sur un foie <i>in vivo</i> . . . . .	111
4.9	Coupe transversale de la source de cisaillement . . . . .	112
4.10	Coupe longitudinale de la source de cisaillement . . . . .	112
4.11	Onde plane et onde cylindrique . . . . .	113
4.12	Phase théorique de l'onde en fonction de la distance . . . . .	114
4.13	Spectre de l'onde <i>in vivo</i> dans le foie pour différentes distances . . . . .	114
4.14	Phase de l'onde <i>in vivo</i> en fonction de la distance pour différentes fréquences . . . . .	115
4.15	Erreur relative sur l'estimation de phase <i>in vivo</i> en fonction de la taille de la ROI (mm) . . . . .	115
4.16	Comparaison entre onde plane "parfaite" et Shear Wave Spectroscopy . . . . .	117
4.17	Mesure de dispersion sur des gels visqueux et non visqueux . . . . .	118
4.18	Séquence SSI pour la mesure de dispersion . . . . .	120
4.19	Mesure de dispersion sur le foie <i>in vivo</i> . . . . .	121
4.20	Mesure de dispersion sur le foie <i>in vivo</i> de plusieurs volontaires . . . . .	122
4.21	Placement de la sonde pour la mesure de dispersion sur le muscle <i>in vivo</i> . . . . .	123
4.22	Choix de la zone d'intérêt pour le calcul de dispersion dans le muscle . . . . .	124
4.23	Courbes de dispersion dans le muscle <i>in vivo</i> longitudinalement et transversalement aux fibres . . . . .	125
4.24	Une contraction isométrique . . . . .	125
4.25	Protocole de mesure de l'influence de la contraction sur les courbes de dispersion . . . . .	126
4.26	Influence de la contraction du muscle sur les courbes de dispersion . . . . .	126
4.27	Mesures de dispersion semi locales sur un gel avec inclusion visqueuse . . . . .	128

4.28	Mesures de dispersion semi locales sur un foie <i>in vivo</i> . . . . .	128
5.1	©Benjamin Cummings 2001 - Organisation d'une fibre musculaire . . . . .	132
5.2	©Benjamin Cummings 2001 - L'unité motrice . . . . .	133
5.3	©Benjamin Cummings 2001 - Du myofibrille au sarcomère . . . . .	134
5.4	Ackermann 2002 - Fibres et propriétés temporelles de la contraction . . . . .	135
5.5	Rapport entre longueur et diamètre pour un cylindre incompressible déformable . . . . .	139
5.6	Schéma du dispositif d'électrostimulation neuromusculaire . . . . .	140
5.7	Positionnement de la sonde et des électrodes . . . . .	141
5.8	Dispositif pour l'acquisition 3D . . . . .	142
5.9	Film ultrarapide de la contraction musculaire . . . . .	144
5.10	Film ultrarapide de la contraction musculaire le long des fibres . . . . .	145
5.11	Signal eMMG ou profil de contraction et répétabilité . . . . .	146
5.12	Définition des caractéristiques temporelles de la contraction . . . . .	147
5.13	Estimation des caractéristiques temporelles des profils de contraction en fonction de l'amplitude d'électrostimulation . . . . .	148
5.14	Yoshitake & al. 2002 - Caractéristiques temporelles d'une secousse élémentaire par mécanomyographie de surface . . . . .	149
5.15	Calcul de l'impédance d'électrostimulation . . . . .	150
5.16	Signal eMMG en fonction de l'amplitude d'électrostimulation . . . . .	150
5.17	Maximum et minimum du signal eMMG en fonction de l'amplitude d'électrostimulation . . . . .	151
5.18	Modulation de la contraction en fonction de l'amplitude pour trois volontaires . . . . .	151
5.19	Recrutement spatial pour différentes amplitudes de stimulation . . . . .	152
5.20	Rotation du faisceau de fibres . . . . .	152
5.21	Tétanisation et déplacement cumulé . . . . .	153
5.22	Segmentation 3D du faisceau de fibres contracté . . . . .	154
5.23	Extraction des points caractéristiques le long de la fibre musculaire . . . . .	155
5.24	Farina & al. 2001 - Vitesse de conduction électrique sur le <i>biceps brachii</i> . . . . .	157



# Introduction

DE l'échelle cellulaire à l'échelle humaine, la biomécanique joue un rôle essentiel dans le vivant. On retrouve ces forces mécaniques à tous les niveaux de vie cellulaire : au moment de la différenciation, dans sa structure interne, dans son mode de régulation et d'interaction, et enfin dans sa fonction même.

Dès les tous premiers instants de la vie, les contraintes mécaniques ont un rôle primordial dans le développement du vivant. Chaque cellule se différencie en effet non seulement par le biais d'indicateurs chimiques mais aussi par son environnement mécanique<sup>[1][2][3][4]</sup>. Ce rôle essentiel des contraintes mécaniques dans l'embryogenèse est étudié, par exemple, par des essais réalisés en apesanteur<sup>[5][6]</sup> afin de supprimer les effets de la gravité.

Mais la cellule ne fait pas que subir des contraintes physiques extérieures, elle est aussi caractérisée par ses propriétés mécaniques intrinsèques, liées à sa structure et à sa fonction<sup>[7]</sup>. Par exemple, les cellules osseuses ou du derme ont chacune une dureté différente, grande rigidité pour l'os<sup>[8]</sup> et souplesse pour le derme<sup>[9]</sup>. Ces caractéristiques mécaniques des cellules et donc des tissus peuvent être modifiées par certaines pathologies et ainsi refléter l'état de santé cellulaire. Ainsi, pour le sein, les tumeurs apparaîtront généralement plus dures que le tissu sain avoisinant, ce qui permet en clinique un dépistage du cancer du sein basé, entre autre, sur la palpation mammaire.

En plus de la structure, les forces mécaniques interviennent aussi dans l'action et la régulation des cellules, notamment par leur influence sur l'ouverture ou la fermeture des canaux ioniques de la membrane<sup>[10]</sup>. Cette mécanosensitivité cellulaire ferait partie des systèmes de régulation de la fréquence et de la contractilité cardiaque<sup>[11]</sup> et permettrait aux artères de se contracter par réflexe myogénique au passage du pulse sanguin<sup>[10][12]</sup>. Cette sensibilité de la membrane aux forces mécaniques est aujourd'hui exploitée dans les laboratoires de biologie, que ce soit pour délivrer une substance active à travers la membrane par sonoporation<sup>[13][14]</sup> ou, plus expérimentalement, pour moduler l'activité électrique des neurones<sup>[15]</sup> ou des nerfs<sup>[16]</sup>.

Enfin certaines cellules génèrent aussi leur propre force mécanique. C'est le cas par exemple des myocytes, cellules musculaires, qui se contractent au passage d'un potentiel d'action et permettent la contraction musculaire par l'intermédiaire du raccourcissement des sarcomères.

Le corps humain constitue ainsi un matériau complexe pour l'ensemble des vibrations mécaniques. Il est, à la fois, source active de telles vibrations, milieu propice à leur propagation et enfin matériau vivant réagissant aux forces mécaniques.

Nous verrons dans le cadre de cette thèse, d'une part, comment les vibrations mécaniques artificielles permettent une caractérisation tissulaire en nous renseignant sur les propriétés viscoélastiques des tissus et, d'autre part, comment certaines vibrations mécaniques naturelles peuvent être liées à la biologie et la physiologie sous-jacentes des tissus.

Dans la pratique, nous nous intéresserons aux aspects de cette problématique ayant un fort impact en terme de santé publique comme la mesure des propriétés viscoélastiques sur le sein, le foie et le muscle mais aussi à des aspects plus exploratoires comme l'étude du mouvement généré lors d'une contraction musculaire élémentaire. Pour cela, de nouvelles techniques s'appuyant sur l'élastographie par "Supersonic Shear Imaging" (SSI) et l'imagerie ultrarapide sont présentées et validées *in vivo*. L'objectif est donc à la fois la validation des techniques, la réalisation de premières mesures *in vivo* et la préparation de futurs essais cliniques à des fins de diagnostic.

Dans une première partie introductive, nous rappellerons, à travers le développement de l'équation des ondes mécaniques, les bases physiques de l'échographie et de l'élastographie. Le rôle clinique de l'échographie sera aussi présenté ainsi que les différences physiques entre les principales techniques d'élastographie existantes.

Dans une seconde partie, un rappel de la physique fondamentale sur laquelle s'appuie la technique du "Supersonic Shear Imaging" (SSI) sera présenté, avant que les contributions apportées au cours de cette thèse au développement de cette technique soient présentées et illustrées.

Dans une troisième partie, nous présenterons et discuterons les résultats d'essais *in vivo* à l'aide de cette technique. Ces essais concernent l'élastographie des lésions du sein dans le cadre du diagnostic du cancer du sein,

l'élastographie du foie dans le cadre de la caractérisation de la fibrose hépatique, l'élastographie du muscle pour l'étude de l'œdème des membres inférieurs et enfin l'élastographie du muscle sur des sujets atteints de maladies neuromusculaires.

Dans une quatrième partie, nous montrerons comment l'analyse fine de la dispersion induite sur l'onde de cisaillement lors de sa propagation dans les organes peut être mesurée et apporte une information sur la viscosité de cisaillement des tissus, information qui pourrait s'avérer discriminante dans un futur proche. Nous introduisons ainsi la technique de "Shear Wave Spectroscopy" qui permet l'étude de la dispersion de l'onde de cisaillement générée par Supersonic Shear Imaging. Celle-ci a été appliquée à la mesure *in vivo* de la dispersion de l'onde de cisaillement dans le foie et le muscle, donnée à partir de laquelle on peut retrouver leurs propriétés viscoélastiques.

Enfin dans une dernière partie, nous proposerons une nouvelle technique, appelée écho-Mécanomyographie, basée sur l'imagerie ultrarapide et qui permet de réaliser une imagerie fonctionnelle du muscle *in vivo* à travers l'étude de sa réponse mécanique lors de sa contraction.



# Chapitre 1

## Introduction à l'échographie et l'élastographie

L'échographie constitue aujourd'hui un des piliers de l'imagerie médicale. Appliquée en clinique depuis plus de quarante ans, elle est très prisée pour sa facilité d'utilisation et son faible coût.

Basée sur la physique des ondes mécaniques et plus particulièrement des ondes de compression, elle permet d'obtenir une image de type morphologique des organes mais n'apporte pas d'informations quantitatives sur les propriétés mécaniques des tissus, le contraste étant trop faible pour le module de compression.

L'élastographie, développée depuis une quinzaine d'année, permet de donner accès à cette information par l'étude des déformations générées lors de l'application d'une force ou directement par la mesure des ondes de cisaillement.

Dans cette première partie introductive, nous effectuerons les rappels nécessaires à la compréhension des approches et des résultats expérimentaux rassemblés dans ce document.

Nous commencerons par dériver l'équation d'onde à partir de la généralisation de la loi de Hooke et de la relation fondamentale de la dynamique dans le cas isotrope, incompressible et localement homogène.

Nous présenterons ensuite le principe physique de l'échographie avec ses différentes applications au diagnostic clinique.

Finalement, nous rappellerons les bases de l'élastographie et présenterons les différentes techniques existantes et, en particulier, les techniques d'élastographie impulsienne développées au laboratoire Ondes et Acoustique jusqu'à la plus récente, l'imagerie par cisaillement supersonique, le "Supersonic Shear Imaging" (SSI).

## A Les ondes mécaniques

Les ondes mécaniques sont les vecteurs d'information qui nous permettent de sonder les propriétés mécaniques des tissus. Ces ondes, naturelles ou artificielles, vont se propager à travers les tissus avec des paramètres dépendants de ces propriétés.

Plus particulièrement l'échographie utilise les ondes de compression pour sonder le corps et réaliser une image de type morphologique car les ondes de compression sont en partie réfléchies par les interfaces locales entre milieux de compressibilité différentes. L'élastographie repose sur un second type d'onde, les ondes de cisaillement dont la vitesse de propagation (quelques mètres par seconde) est reliée à l'élasticité du milieu. Nous allons rappeler ici la dérivation de ces deux types d'onde à travers l'établissement de l'équation d'onde en milieu purement élastique.

### 1 Loi de Hooke

La loi de Hooke a été formulée en 1678 par Robert Hooke<sup>[17]</sup> sous la forme *ut tensio sic vis* (telle extension telle force) en d'autres termes, que la force est toujours proportionnelle à l'allongement. Originellement développé pour décrire le comportement des ressorts, cette loi a ensuite été appliquée par les physiciens à l'élément de solide mou dans le cas des faibles déformations.

Cette loi linéaire peut s'écrire en introduisant le module Young  $E$ , constante de proportionnalité reliant la contrainte  $\sigma$  à la déformation  $\epsilon$  :

$$\sigma = E\epsilon \quad (1.1)$$

#### Tenseurs des contraintes et des déformations

Les tenseurs des contraintes et des déformations permettent d'étendre les notions de contraintes et de déformations au cas d'un volume élémentaire en trois dimensions selon le formalisme tensoriel. Ils se définissent ainsi :

- Le tenseur des contraintes  $\sigma_{ij}$  correspond à la  $i^{\text{e}}$  composante de la contrainte appliquée sur la facette de normale  $\vec{n}_j$ .
- Le tenseur des déformations  $\epsilon_{ij}$  est défini comme  $\epsilon_{ij} = \frac{1}{2}(\frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i})$ , où  $\vec{u}$  est le champ de déplacement.

---

voir Chapman<sup>[17]</sup>, 2005

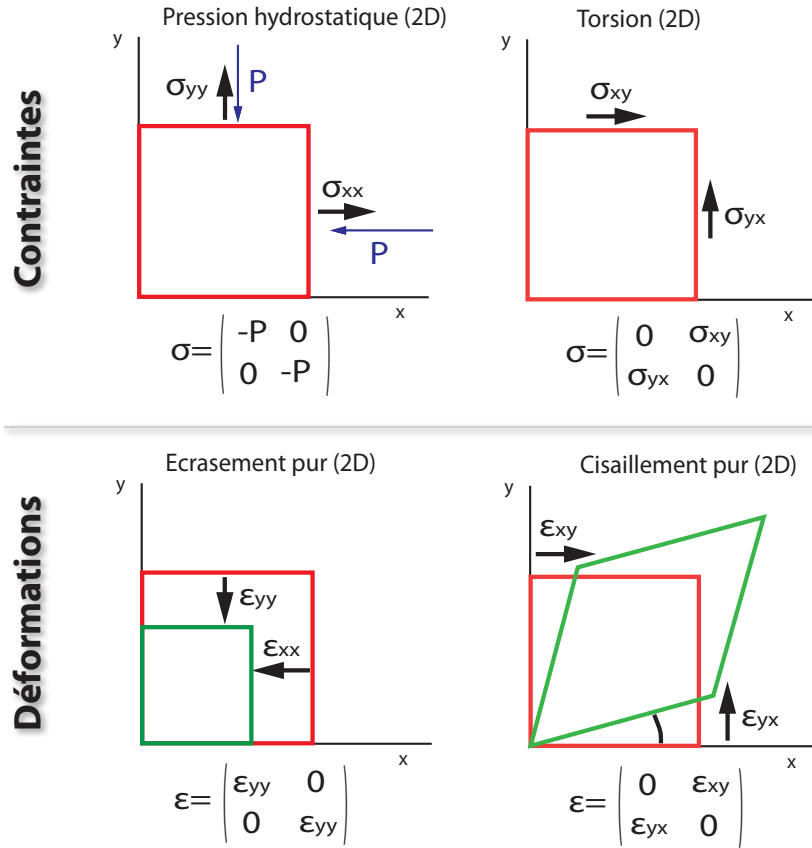


FIG. 1.1 – Contraintes et déformations.

Les différents cas les plus simples de contraintes et déformations et leur tenseur associé (illustrés en 2D).

### Tenseur d'élasticité en milieu isotrope

Traduite en trois dimensions et en introduisant le tenseur d'élasticité  $C_{ijkl}$ , la loi de Hooke permet, toujours dans l'approximation des faibles déformations, de relier n'importe quel tenseur des contraintes  $\sigma_{ij}$  au tenseur des déformations  $\epsilon_{kl}$  associé s'appliquant à un volume infinitésimal<sup>[18]</sup>.

$$\sigma_{ij} = C_{ijkl} \cdot \epsilon_{kl} \quad (1.2)$$

En exploitant les symétries du milieu, on peut réduire les tenseurs de contrainte  $\sigma_{ij}$  et de déformations  $\epsilon_{ij}$  à des tenseurs possédant chacun seulement 6 éléments, en prenant alors en compte le facteur 2 devant les termes  $\epsilon_{kl}$  pour  $k \neq l$  liée à cette symétrie (car  $\epsilon_{kl} = \epsilon_{lk}$ ).

Dans le cas d'un solide isotrope on peut ainsi écrire le tenseur d'élasticité à partir des coefficients de Lamé  $\lambda$  et  $\mu$  comme :

$$\begin{bmatrix} \sigma_{11} \\ \sigma_{22} \\ \sigma_{33} \\ \sigma_{23} \\ \sigma_{13} \\ \sigma_{12} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \lambda + 2\mu & \lambda & \lambda & 0 & 0 & 0 \\ \lambda & \lambda + 2\mu & \lambda & 0 & 0 & 0 \\ \lambda & \lambda & \lambda + 2\mu & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 2\mu & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 2\mu & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 2\mu \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} \epsilon_{11} \\ \epsilon_{22} \\ \epsilon_{33} \\ \epsilon_{23} \\ \epsilon_{13} \\ \epsilon_{12} \end{bmatrix}$$

### Autres couples de paramètres

A partir des coefficients de Lamé, il est possible de définir les couples de paramètres équivalents<sup>[19]</sup> dont la signification physique diffère légèrement ce qui permet de choisir le couple le plus adapté au problème :

–  $(K, \mu)$  où  $K = \lambda + 2/3\mu$  est le module de compression et  $\mu$  le module de cisaillement (2ème coefficient de Lamé).

$K$  représente la difficulté à modifier le volume en lui appliquant une pression hydrostatique (donc une

voir Borg<sup>[18]</sup>, 1990

contrainte simultanée sur toutes ses faces).  $\mu$  représente la difficulté à le cisailier, à le tordre (donc à changer  $\epsilon_{kl}$  pour  $k \neq l$  pour une contrainte fixée).

–  $(\nu, E)$  où  $\nu = \frac{\lambda}{2(\lambda + \mu)}$  est le coefficient de Poisson et  $E = \frac{\mu(3\lambda + 2\mu)}{\lambda + \mu}$  le module d'Young.

$\nu$  définit le rapport entre écrasement uniaxial et allongement latéral résultant et vaut 0.5 pour les solides incompressibles.  $E$  caractérise la possibilité d'écraser, toujours uniaxialement, un solide ayant la possibilité de se déformer latéralement. Pour ces paramètres, on entend toujours des contraintes appliquées uniaxialement (suivant une seule direction), les autres dimensions étant libres de se déformer.

### Quasi Incompressibilité

Dans les tissus biologiques, composés essentiellement d'eau et quasiment incompressibles, le module de compression  $K$  vaut plusieurs Giga Pascal, il est donc très grand devant le module de cisaillement  $\mu$  (quelques dizaines de kilo Pascal). Pour s'en convaincre, il suffit d'essayer d'écraser dans ses mains un morceau de viande, il est quasiment impossible d'en changer le volume. À l'inverse il est très facile de le cisailier et de le tordre. N'oublions pas que l'on parle de quasi incompressibilité et non pas d'incompressibilité, sans compressibilité il ne pourrait y avoir propagation d'ultrasons dans le milieu.

Ainsi on a  $K \gg \mu$  puis  $K \approx \lambda$  et  $\nu \approx 0.5$  et enfin le module d'Young  $E$  peut se simplifier en :

$$E = 3\mu \quad (1.3)$$

### Modèles rhéologiques

Jusqu'à présent nous avons fait l'hypothèse d'un milieu élastique linéaire, isotrope et quasi incompressible. Nous avons écrit la loi de Hooke sous la forme d'un tenseur reliant contraintes et déformations :  $\sigma_{ij} = C_{ijkl} \cdot \epsilon_{kl}$ . Cependant, nous n'avons pas encore parlé de contraintes temporelles dans cette équation. En la considérant indépendante du temps, on fait pourtant déjà une hypothèse très forte.

En réalité, dans le cas le plus général de la loi de Hooke, on considère que celle-ci peut dépendre du temps avec la possibilité d'avoir des retards et des dérivées temporelles. Pour cela, on peut l'exprimer en particulier dans l'espace de Fourier avec un tenseur d'élasticité complexe :

$$\sigma_{ij}(\omega) = C_{ijkl}(\omega) \cdot \epsilon_{kl}(\omega) \quad (1.4)$$

On s'intéresse dans nos modèles rhéologiques plus particulièrement au module de cisaillement  $\mu$  que l'on remplace alors par  $G^*(\omega)$ , le module élastique complexe. On néglige ici encore la viscosité de compression. Dans le cas contraire, il faudrait simplement modifier le module de compression  $K$  par un module complexe.

Si l'on suppose le cas particulier du modèle de Voigt<sup>[20]</sup>, modèle le plus simple pour décrire un solide visqueux, le module élastique complexe peut s'écrire sous la forme simple :

$$G^*(\omega) = \mu + j\eta\omega = \mu^*(\omega) \quad (1.5)$$

où  $\mu$  est le module de cisaillement (Pa), et  $\eta$  la viscosité de cisaillement (Pa.s) correspondant aux pertes lors de la propagation. De la même façon on pourrait introduire une viscosité de compression.

Il existe de nombreux autres modèles rhéologiques permettant à travers une nouvelle expression de  $G^*$  de rendre compte des propriétés de nombreux matériaux. Ces modèles rhéologiques sont discutés plus en détails au chapitre 4.A qui concerne la "Shear Wave Spectroscopy", notamment pour leur rôle sur la dispersion de l'onde de cisaillement lors de sa propagation.

Au final on obtient donc une loi de Hooke qui prend en compte les différentes hypothèses du milieu :

- Faibles déformations (réponse linéaire)
- Isotropie (mais le calcul est possible dans le cas anisotrope<sup>[21]</sup>)
- Quasi incompressibilité (car  $K \gg \mu$ ,  $\mu=0.5$ )
- Modèle de Voigt ( $G^*(\omega) = \mu + j\eta\omega = \mu^*(\omega)$ )

La loi de Hooke s'écrit donc au final :

$$\begin{bmatrix} \sigma_{11} \\ \sigma_{22} \\ \sigma_{33} \\ \sigma_{23} \\ \sigma_{13} \\ \sigma_{12} \end{bmatrix} (\omega) = \begin{bmatrix} \lambda + 2\mu^* & \lambda & \lambda & 0 & 0 & 0 \\ \lambda & \lambda + 2\mu^* & \lambda & 0 & 0 & 0 \\ \lambda & \lambda & \lambda + 2\mu^* & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 2\mu^* & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 2\mu^* & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 2\mu^* \end{bmatrix} (\omega) \times \begin{bmatrix} \epsilon_{11} \\ \epsilon_{22} \\ \epsilon_{33} \\ \epsilon_{23} \\ \epsilon_{13} \\ \epsilon_{12} \end{bmatrix} (\omega)$$

voir Kinsler<sup>[20]</sup>, 1982

voir Gennisson et al.<sup>[21]</sup>, 2003

La loi de Hooke étant maintenant déterminée, on peut s'intéresser à un élément de volume soumis à une perturbation. Combinée à la relation fondamentale de la dynamique, cette perturbation se propage sous la forme d'une onde mécanique.

## 2 Equation d'onde

### Dérivation

On peut maintenant écrire le développement de l'équation d'onde en partant de la relation fondamentale de la dynamique en sommant les forces appliquées sur toutes les faces  $j$  du volume élémentaire :

$$\rho \frac{\partial u_i}{\partial t^2} = \sum \text{Forces} = \sum_j \frac{\partial \sigma_{ij}}{\partial x_j} \quad (1.6)$$

Rappelons la loi de Hooke précédemment développée dans le cas du modèle de Voigt et écrite sous une forme condensée :

$$\sigma_{ij} = \sum_{k,l} \lambda \epsilon_{ll} \delta_{ij} + 2\mu^* \epsilon_{ij} \quad (1.7)$$

Ce qui donne, en remplaçant l'expression  $\sigma_{ij}$  de l'équation 1.7 dans l'équation 1.6 :

$$\rho \frac{\partial u_i}{\partial t^2} = \sum_{j,l} \lambda \frac{\partial u_l}{\partial x_j \partial x_l} \delta_{ij} + \sum_j \mu^* \frac{\partial u_i}{\partial x_j^2} + \sum_j \mu^* \frac{\partial u_j}{\partial x_j \partial x_i} = \sum_j (\lambda + \mu^*) \frac{\partial u_j}{\partial x_j \partial x_i} + \sum_j \mu^* \frac{\partial u_i}{\partial x_j^2} \quad (1.8)$$

Notons que l'on a ici sorti les coefficients  $\lambda$  et  $\mu$  des dérivées spatiales ce qui implique que le milieu soit localement homogène quant à ses propriétés viscoélastiques. Cette hypothèse est néanmoins nécessaire pour exprimer simplement la relation entre ces paramètres et les propriétés des ondes mécaniques.

En réécrivant l'équation précédente sous la forme vectorielle et avec les opérateurs vectoriels classiques, on obtient l'équation générale suivante :

$$\rho \frac{\partial \vec{u}}{\partial t^2} = (\lambda + \mu^*) \vec{grad}(\text{div} \vec{u}) + \mu^* \vec{\Delta} \vec{u} \quad (1.9)$$

### Solutions

On peut maintenant décomposer mathématiquement le champ de déplacement  $\vec{u}$  en un champ à divergence nulle ( $\text{div}(\vec{u}_T) = 0$ ) correspondant au mouvement de cisaillement et un champ à rotationnel nul ( $\vec{rot}(\vec{u}_L) = \vec{0}$ ) :  $\vec{u} = \vec{u}_L + \vec{u}_T$  correspondant au mouvement de compression<sup>[22]</sup>. Ce qui permet de réécrire l'équation précédente en développant le laplacien  $\vec{\Delta}$  sous la forme :  $\vec{\Delta} \vec{u} = \vec{grad}(\text{div}(\vec{u})) - \vec{rot}(\vec{rot}(\vec{u}))$  :

$$\rho \left( \frac{\partial \vec{u}_L}{\partial t^2} + \frac{\partial \vec{u}_T}{\partial t^2} \right) = (\lambda + 2\mu^*) \vec{grad}(\text{div} \vec{u}_L) - \mu^* \vec{rot}(\vec{rot}(\vec{u}_T)) \quad (1.10)$$

A l'inverse on peut réécrire d'après ce même développement du laplacien :  $\vec{grad}(\text{div}(\vec{u})) = \vec{\Delta} \vec{u}_L$  et  $-\vec{rot}(\vec{rot}(\vec{u})) = \vec{\Delta} \vec{u}_T$ . Et ainsi :

$$\frac{\partial \vec{u}_L}{\partial t^2} = \frac{\lambda + 2\mu^*}{\rho} \vec{\Delta} \vec{u}_L \quad (1.11)$$

$$\frac{\partial \vec{u}_T}{\partial t^2} = \frac{\mu^*}{\rho} \vec{\Delta} \vec{u}_T \quad (1.12)$$

On obtient ainsi deux équations d'onde conventionnelles avec des vitesses différentes, la première à rotationnel nul correspond aux ondes de compression, la seconde à divergence nulle correspond aux ondes de cisaillement.

L'onde de compression a une vitesse  $c_L = \sqrt{\frac{\lambda + 2\mu}{\rho}} \approx \sqrt{\frac{K}{\rho}}$ . Lorsque cette onde est plane, elle se propage parallèlement au déplacement  $u_L$  qu'elle génère, on parle alors d'onde longitudinale. L'onde de compression correspond au son lorsque sa fréquence est audible ( $F_L < 20\text{KHz}$ ) et aux ultrasons au delà de cette fréquence. Dans le cas d'un milieu non visqueux, l'onde de cisaillement a une vitesse  $c_T = \sqrt{\frac{\mu}{\rho}} \approx \sqrt{\frac{E}{3\rho}}$ . Lorsque cette onde est plane, elle se propage perpendiculairement au déplacement  $u_T$  qu'elle génère, on parle alors d'onde transverse.

---

voir Arfken <sup>[22]</sup>, 1970

Pour résumer, les vitesses de ces ondes dans les cas purement acoustique et élastique s'écrivent :

$$c_L = \sqrt{\frac{\lambda + 2\mu}{\rho}} \quad (1.13)$$

$$c_T = \sqrt{\frac{\mu}{\rho}} \quad (1.14)$$

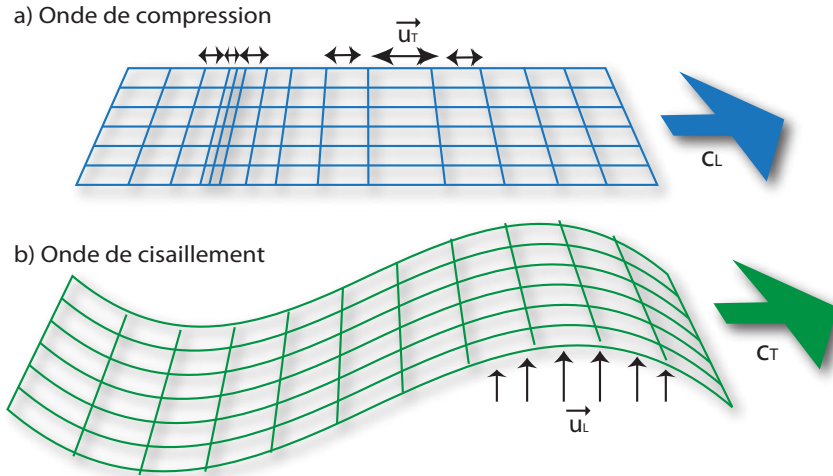


FIG. 1.2 – Onde de compression et onde de cisaillement.

a) L'onde de compression (P) se propage par des variations de volume successives du milieu. Le déplacement du milieu est parallèle à sa direction de propagation. Les ultrasons, utilisés en échographie, sont des ondes de compression. Le son est aussi une onde de compression dans la gamme des fréquences audibles. b) L'onde de cisaillement (S) se propage par des mouvements successifs perpendiculaires à la direction de propagation.

Ces ondes correspondent, en sismologie, aux ondes premières (de compression), notées P, et aux ondes secondaires (de cisaillement), notées S, ces dernières qui se propagent plus lentement sont souvent les plus destructrices. Notons qu'en sismologie, les vitesses des ondes sont du même ordre de grandeur (de 6000 à 1300 m/s pour l'onde P et de 3500 à 7500 m/s pour l'onde S)<sup>[23]</sup>. C'est pour cela que la sismologie, l'échographie et l'élastographie empruntent beaucoup les unes aux autres et en particulier dans le formalisme mathématique.

Dans le corps humain, quasi incompressible mais mou, on obtient une vitesse de l'onde de compression d'environ 1500 m/s, très proche de celle de l'eau, mais extrêmement différente de celle des ondes de cisaillement, variant typiquement entre 1 et 20 m/s (excepté l'os, beaucoup plus dur) et fonction de la dureté du milieu. C'est ce contraste important qui caractérise les tissus biologiques, difficilement comprimables mais néanmoins facilement déformables comme le montre la figure 1.3 qui représente l'étendue des valeurs prises par les modules de compression et de cisaillement dans les tissus biologiques en échelle logarithmique.

voir Kearey et al. <sup>[23]</sup>, 2002

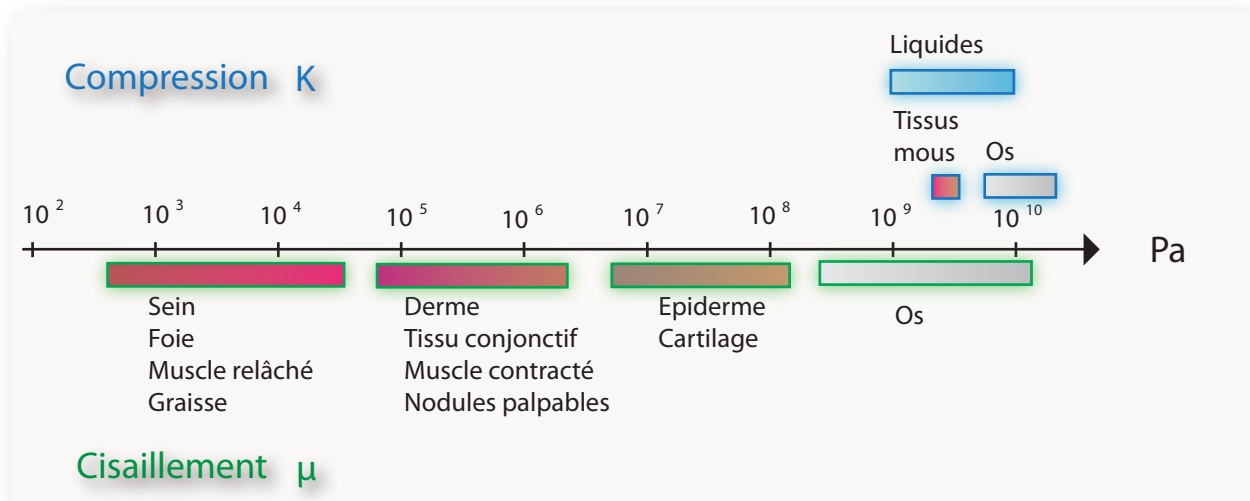


FIG. 1.3 – Source : Sarvazyan 1995<sup>[24]</sup> - Modules de compression ( $K$ ) et de cisaillement ( $\mu$ ) des tissus biologiques.

Sur les tissus biologiques, le module de cisaillement peut varier de plusieurs ordres de grandeurs. Le module de compression reste toujours sensiblement le même que celui de l'eau.

Les ondes de compression et de cisaillement sont respectivement à la base de l'échographie et de l'élastographie qui les utilisent pour sonder les propriétés du milieu.

## B Echographie

### 1 Principe

L'échographie repose exclusivement sur les ondes de compression et sur leur réflexion aux cours de leur propagation dans le milieu, elle permet ainsi de réaliser des images morphologiques des organes par reconstruction des échos réfléchis par les tissus biologiques.

Les ondes de compression utilisées en échographie sont des ultrasons, c'est à dire des ondes de compression dont la fréquence est trop élevée pour être audibles par l'oreille humaine. Typiquement, on utilise des ultrasons de fréquence supérieure au mégahertz, ce qui permet d'obtenir des longueurs d'onde et donc des résolutions d'imagerie inférieures au millimètre.

Découverts par le physiologiste anglais Francis Galton, les ultrasons n'ont pu être étudiés qu'après la mise au point des céramiques piézo-électriques par les frères Curie à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle dans les laboratoires de l'ESPCI.

Ce n'est que pendant la première guerre mondiale que les premières applications utilisant les ultrasons se développent avec l'invention du Sonar par Paul Langevin, toujours à l'ESPCI<sup>[25]</sup>. Le sonar est conçu pour détecter la présence de sous marins et navires ennemis en détectant la réflexion sur la coque des bâtiments ennemis des ultrasons émis par une céramique piézo-électrique qui fait ensuite office de récepteur.

Il faut attendre les années 50 et les britanniques Wild et Reid<sup>[26]</sup> pour qu'une première application médicale voit le jour, c'est la naissance de l'échographie.

Cet appareil utilise une sonde constituée d'un réseau de plusieurs céramiques piézo-électriques jouant tour à tour le rôle d'émetteurs et de récepteurs. Le principe, proche du sonar, est d'émettre des ultrasons et d'enregistrer les échos des différents organes. L'étude de ces échos à partir d'un réseau d'émetteurs et de récepteurs permet d'en déduire la forme et finalement de former une image de l'échogénéicité des organes, c'est à dire leur faculté à rétrodiffuser les ultrasons.

L'échogénéicité dépend des variations d'impédance acoustique ( $\rho c$ ) entre deux milieux. Ainsi une interface entre deux milieux d'impédances acoustiques différentes rétrodiffusera d'autant plus l'onde ultrasonore incidente que le contraste d'impédance acoustique sera grand. La présence de diffuseurs sub longueurs d'ondes (diffuseurs de Rayleigh) entraîne un jeu subtil d'interférences et se traduit par un bruit de speckle qui donne une texture propre à chaque milieu. Cette texture est une information utile pour les échographistes qui les renseigne qualitativement sur la nature du tissu.

Aujourd'hui l'échographie repose toujours sur ce même principe<sup>[27]</sup> :

- Emission d'une onde ultrasonore par un réseau de céramiques piézo-électriques
- Réception des échos sur ce même réseau
- calcul de l'image d'échogénéicité par application d'un algorithme de beamforming qui compense les retards géométriques des différents échos arrivés sur le réseau pour en déterminer l'origine (temps de vol à vitesse du son constante).

Evidemment les progrès techniques ont été gigantesques et l'échographie s'est répandue au point d'être une des premières modalités d'imagerie médicale. Ses principaux atouts sont :

- indolore et non ionisante pour les tissus.
- résolution d'imagerie très bonne.
- mobile, facile à utiliser et avec une cadence d'imagerie "temps réel".
- peu coûteuse.

Ses principaux inconvénients restent :

- image de qualité inférieure à d'autres techniques (bruit de speckle, échogénéicité).
- incapacité d'imager derrière les os ou les poches de gaz et limitée aux organes superficiels (< 10 cm de profondeur).
- Interprétation "examineur dépendante" et parfois complexe.

---

voir Graff<sup>[25]</sup>, 1977

voir Wild and Reid<sup>[26]</sup>, 1952

voir Cobbold<sup>[27]</sup>, 2007



## 2 Formation d'image

L'échographie conventionnelle consiste à focaliser successivement les ultrasons (par application de retards à l'émission) pour concentrer l'énergie dans une petite zone de l'image. Les échos sont ensuite enregistrés par l'appareil, ce sont les signaux RF. Ces signaux sont ensuite traités dans une étape de beamforming pour reconstruire l'image.

L'étape de beamforming, ou formation de voies, vise à estimer la distribution d'échogénéicité en fonction des échos reçus. Elle se base sur l'hypothèse d'une vitesse des ultrasons constante dans tout le milieu. Une image finale est ensuite réalisée à partir de toutes les régions illuminées.

```

Pour chaque zone de l'image;

    - Focalisation des ultrasons dans la zone (par application de
      retards à l'émission)

    - Réception des échos rétrodiffusés

    - Beamforming :
      Pour chaque pixel (z,x) de la zone à reconstruire :
        - Calcul de la loi de retard théorique des échos pour
          chaque récepteur (t,xi) (par calcul des temps d'aller
          et retour pour une célérité constante).
        - Sommation des amplitudes des échos provenant d'un
          même pixel (à partir de la loi précédente). Cette
          valeur donne le niveau de gris du pixel (z,x).
      Fin.
    Fin.

Assemblage des différentes zones en une seule image complète.

Affichage en log et en niveau de gris de l'image finale.

```

Pour reconstruire une image, on utilise donc plusieurs focalisations successives, le nombre de ces focalisations permet d'améliorer la qualité de l'image (en concentrant l'énergie dans une zone). La taille de la tâche focale à l'émission détermine la résolution latérale, celle-ci étant déterminée par la profondeur de focalisation  $z$ , l'ouverture du réseau  $D$  et la fréquence utilisée ( $\lambda z/D$ ). La résolution axiale (suivant la profondeur) est généralement proche de quelques longueurs d'onde et est directement reliée à la longueur du pulse d'émission. En revanche, avec le nombre de focalisations, augmente le temps d'acquisition pour former une image et la fréquence d'imagerie se trouve réduite à quelques dizaines d'images par seconde. Cette fréquence d'imagerie ne permet pas de visualiser les mouvements à des fréquences plus rapides mais est amplement suffisante pour un examen échographique standard.

Par la suite, nous verrons que cette stratégie d'illuminations successives n'est pas unique. Ainsi, un mode d'émission en onde plane, beaucoup utilisé dans le cadre de cette thèse, permet de reconstruire une image en une seule fois sans focalisations successives des ultrasons<sup>[28]</sup>. Cela permet ainsi d'obtenir des fréquences d'imagerie bien plus élevée de l'ordre de plusieurs milliers d'images par seconde malgré une résolution et un contraste d'imagerie légèrement dégradés. La durée d'acquisition approche alors le temps d'aller-retour des ultrasons dans le milieu. Cette technique d'imagerie ultrarapide est à la base de la technique de Supersonic Shear Imaging et son principe est rappelé au chapitre 2/A. C'est par ailleurs cette technique qui est utilisée au chapitre 5 pour suivre la contraction musculaire *in vivo*.

## 3 Utilisation en clinique

L'échographie est utilisée dans de nombreux domaines médicaux pour formuler des diagnostics<sup>[29]</sup> :

- Angiologie (réduction des artères, circulation, insuffisance veineuse, phlébites...)<sup>[30]</sup>. Mode doppler.
- Cardiologie (volume et forme du coeur, insuffisance cardiaque, fonctionnement des valves, flux sanguin)<sup>[31]</sup>.
- Endocrinologie (thyroïdienne, testiculaire, pelvienne).

---

voir Shattuck et al. <sup>[28]</sup>, 1984  
 voir Baxter et al. <sup>[29]</sup>, 1999  
 voir Schäberle <sup>[30]</sup>, 2005  
 voir Anderson <sup>[31]</sup>, 2000

- Gastro-entérologie (cyrrose du foie, tumeurs, infections ou maladies de l'estomac, du colon ou du grêle) [32].
- Gynécologie/Obstetrique (ovaires, utérus et suivi du développement du fœtus). Echographie 2D ou 3D [33].
- Oncologie (dépistage, diagnostic et suivi des tumeurs) [34].
- Ophtalmologie (tumeurs, lésions de l'oeil) [35]
- Urologie (cancer de la prostate, infections, incontinence) [36]
- Myologie (anatomie, lésions musculaires) [37]

Elle est aussi utilisée au cours d'interventions par exemple pour le guidage des biopsies.

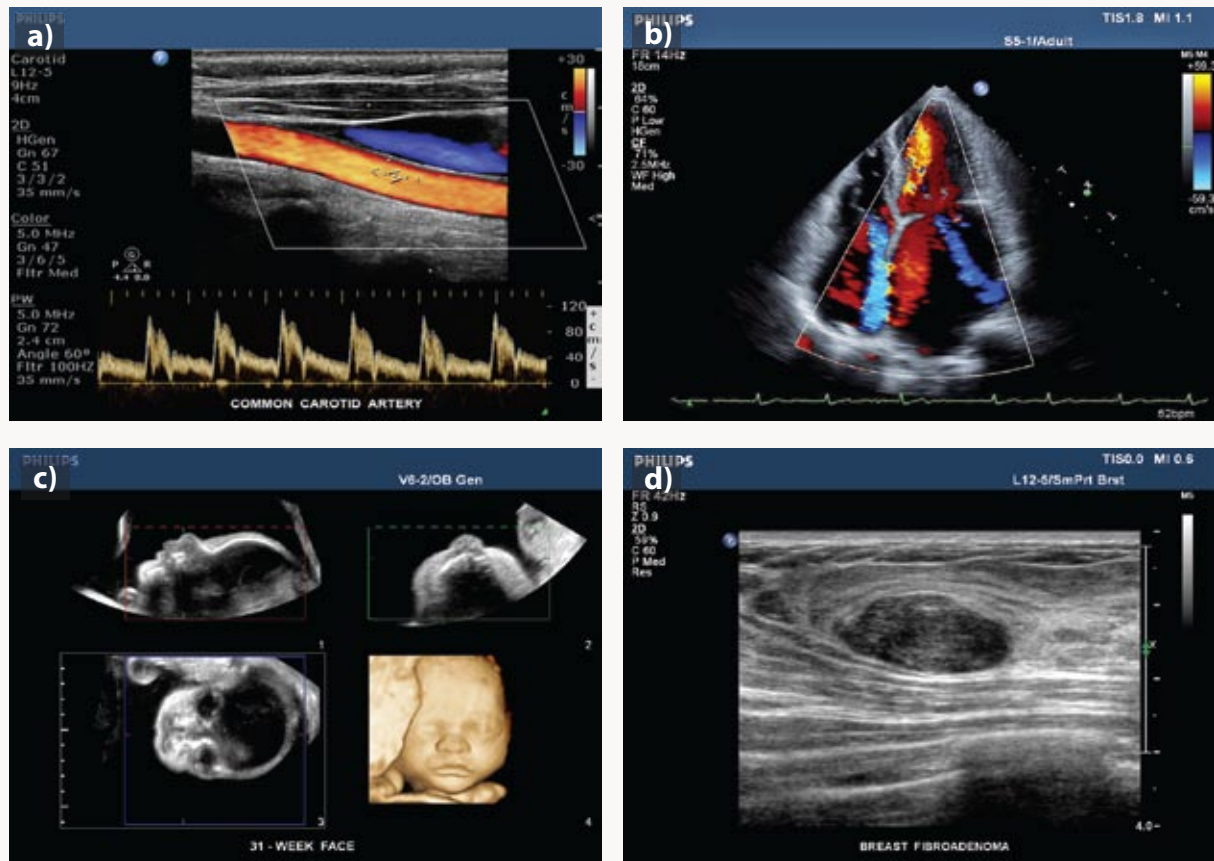


FIG. 1.4 – Source : [www.philips.com](http://www.philips.com) - Images échographiques utilisées en clinique.

a) Imagerie Doppler d'une artère. b) Imagerie cardiaque avec Doppler. c) Echographie obstétrique en 3D. d) Echographie d'un fibroadénome du sein. Echographe Philips iU22.

Bien qu'à travers les variations du module de compression  $K$  l'échographie permette une imagerie morphologique, celle-ci ne permet pas une caractérisation des tissus. Le contraste du module de compression  $K$  étant faible dans les tissus biologiques, ces variations ne peuvent pas fournir une image contrastée des différents types de tissus. Le module de cisaillement  $\mu$ , en revanche, possède une grande dynamique dans les tissus biologiques (cf. figure 1.3). Pouvoir l'imager permettrait donc de caractériser les tissus beaucoup plus facilement. C'est le rôle de l'élastographie.

---

voir Ødegaard et al. [32], 2004  
 voir Merz and Bahlmann [33], 2005  
 voir Casciato [34], 2004  
 voir Nema and Nema [35], 2003  
 voir Hauri [36], 1990  
 voir Bianchi et al. [37], 2007

## C Elastographie

### 1 Principe général

L'élastographie vise à mesurer ou à imager le module d'Young  $E$ . Cela revêt deux avantages importants :

- Le module de cisaillement et le module d'Young ( $E = 3\mu$ ), ont une dynamique importante à travers les tissus biologiques comme l'illustre la figure 1.3 ce qui le rend idéal pour la caractérisation des différents tissus. A l'inverse, réaliser des images du module de compression  $K$  avec un contraste suffisant pour être exploitable est une opération difficile tant les modules de compression des différents tissus sont proches.
- Surtout, le module d'Young correspond au paramètre physique estimé intuitivement par la palpation du médecin (compression uniaxiale et estimation de son écrasement). Cette vision simple et intuitive de ce paramètre permet d'envisager de nombreuses applications à l'imagerie-palpation à commencer par le dépistage et le diagnostic des cancers du sein. En effet, ces étapes médicales font intervenir dans un grand nombre de cas, à un moment ou à un autre, la palpation du médecin. Il est à noter que si la palpation nécessite un contact direct et ne peut concerner que les organes superficiels, certaines méthodes d'élastographie permettent d'accéder à des organes plus profonds, impossibles à atteindre par la palpation classique (comme le foie).

Le principe de l'élastographie est toujours le même : accéder au module d'Young  $E$ . Pour ce faire on observe le mouvement associé à l'application d'une force. On a donc une première étape d'excitation du milieu et une seconde étape d'observation du mouvement généré.

Il existe en élastographie trois régimes d'excitation du milieu, le régime statique, le régime stationnaire et le régime transitoire.

#### Régime statique

Dans le cas statique, on applique une contrainte continue au milieu. Le déplacement généré est alors estimé entre la position de repos et la position sous contrainte. On peut ainsi en déduire la déformation et calculer le module d'Young par l'intermédiaire de la loi de Hooke, la contrainte étant à peu près estimée.

Dans la pratique, l'estimation du déplacement est réalisée par corrélation bidimensionnelle des images échographiques ce qui donne une image de déformation  $\epsilon$ . La contrainte étant inconnue, on représente le plus souvent uniquement la déformation dans l'image finale, c'est l'élastogramme.

Cette technique a l'avantage d'être simple à mettre en place. En revanche l'absence de connaissances des conditions aux limites dont le rôle est très important dans la limite des basses fréquences, de la contrainte (même si des méthodes itératives permettent de l'estimer à partir de la surface) et l'estimation de la déformation (qui nécessite une dérivation spatiale et est donc sujet au bruit) en fait une technique non quantitative. Ce mode est cependant de plus en plus développé par les échographes commerciaux qui y voient une façon simple de faire de l'élastographie.

#### Régime dynamique

Pour le cas dynamique, le milieu doit avant tout être excité par une impulsion brève (élastographie impulsionnelle) ou avec une fréquence déterminée (élastographie stationnaire). On part ensuite de l'équation d'onde de cisaillement (eq : 1.12) dérivée précédemment. Cette équation permet dans le cas des petites déformations de relier le champ de vitesse mesurée à la distribution du module d'Young. En l'inversant localement, on peut retrouver la distribution du module d'Young à partir de l'observation du champ de vitesse  $\vec{u}$ .

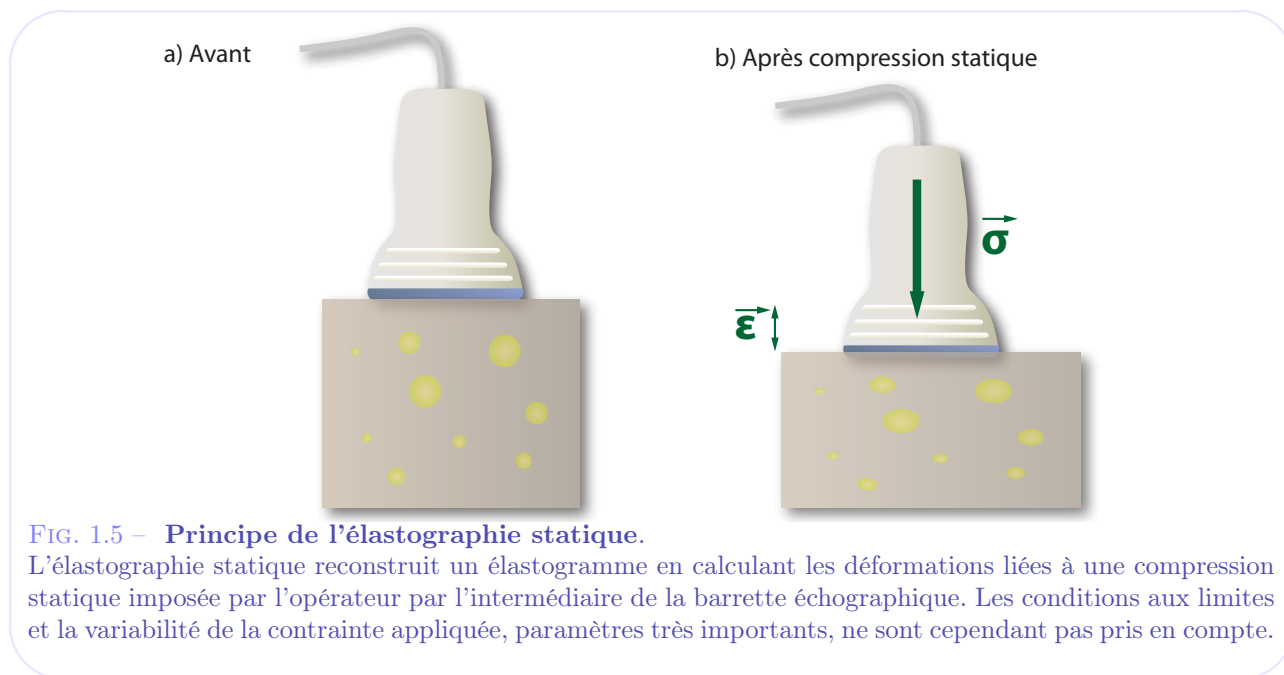
Les techniques d'élastographie dynamique ont l'avantage de permettre une imagerie quantitative et de meilleure résolution que les méthodes statiques. Elles nécessitent cependant un matériel plus complexe permettant la génération des ondes de cisaillement (vibreux ou pression de radiation) et un dispositif de détection des ondes de cisaillement plus sensibles à des petites déformations (échographie ultrarapide ou séquences IRM d'encodage du mouvement).

Nous allons examiner par la suite, les principales techniques d'élastographie développées ces dernières années.

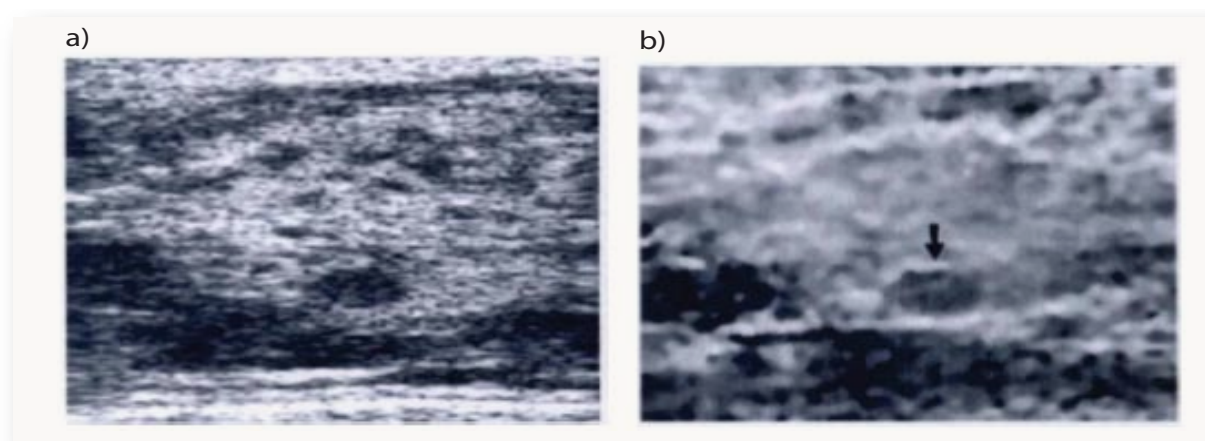
## 2 Les techniques d'élastographie

### Elastographie statique

Comme son nom l'indique, il s'agit d'une technique reposant sur une déformation statique du milieu : une compression est appliquée sur le tissu et on extrait une image des déformations réalisées entre l'image de référence et l'image comprimée. Le plus souvent les déplacements, relativement importants, sont calculés par corrélation 2D des images échographiques conventionnelles (dites images Bmode). Les déformations sont ensuite calculées par dérivation spatiale suivant une, voire deux directions pour les approches les plus évoluées.



Il s'agit de la première technique d'élastographie, développée par Ophir <sup>[38]</sup> au début des années 90. Aujourd'hui la technique est testée sur les cancers du sein avec des résultats prometteurs <sup>[39]</sup> <sup>[40]</sup>.



**FIG. 1.6 – Source : Garra 1997<sup>[41]</sup>- Elastogramme d'un fibroadénome *in vivo*.**

a) Echographie d'un fibroadénome. b) Elastogramme correspondant (noir : faible déformation - blanc : forte déformation). La déformation est plus faible (plus sombre) dans le fibroadénome qui est plus dur.

Plusieurs implémentations commerciales de ce procédé ont parallèlement été développées :

---

voir Ophir et al. <sup>[38]</sup>, 1991  
voir Itoh et al. <sup>[39]</sup>, 2006  
voir Tardivon et al. <sup>[40]</sup>, 2007

- Hitachi avec son "emode". Basé sur un mode d'élastographie statique, il permet d'afficher qualitativement la dureté du tissu en couleur sur l'image d'échographie standard. Ce mode est implémenté sur l'échographe Hi Vision 900.
- Siemens avec son mode "eSie Touch Elastography Imaging". Cette méthode similaire est disponible sur l'échographe Acuson Antares.

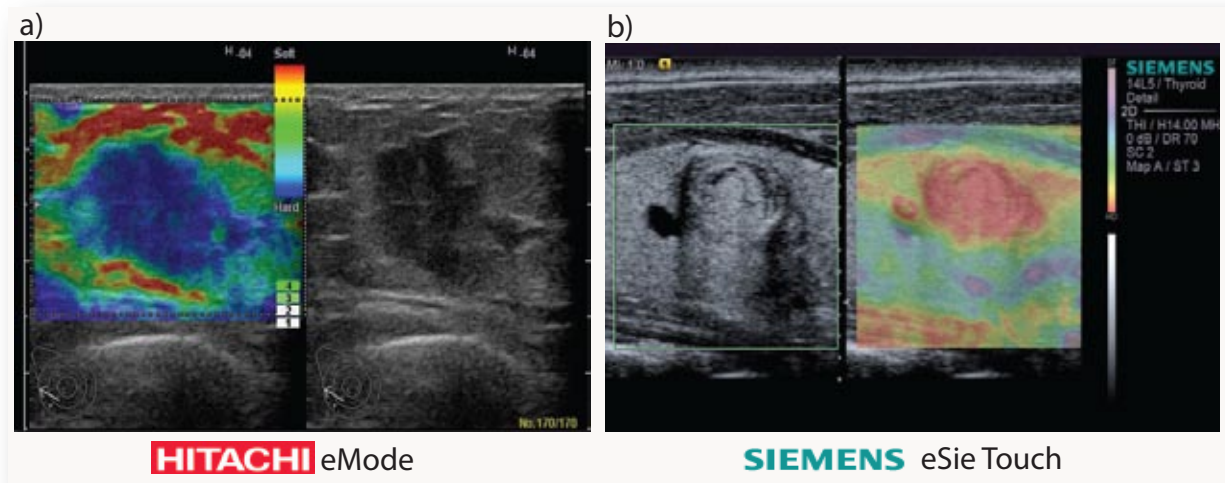


FIG. 1.7 - Source : Versions commerciales de l'élastographie statique [hitachimed.com](http://hitachimed.com) - [siemens.com](http://siemens.com) - .

Hitachi avec l'"emode" commercialisé sur les échographes Hi Vision 900 et Siemens avec son mode "eSie Touch Elastography Imaging" sur les échographes Acuson Antares sont les premières versions commerciales d'élastographie statique. a) Elastogramme d'un carcinome. b) Elastogramme de la thyroïde.

Les limitations principales de cette technique restent le contrôle de la contrainte appliquée extrêmement opérateur dépendante ainsi que les images non quantitatives qui sont produites. De plus l'utilisation d'une contrainte appliquée par l'opérateur limite la technique aux organes superficiels, principalement le sein. Cela reste néanmoins une technique qui peut aider le radiologue à classer les différentes lésions plus simplement et des études cliniques sur le cancer du sein sont actuellement en cours pour en démontrer l'efficacité.

### Magnetic Resonance Elastography (MRE)

La MRE est une technique d'élastographie dynamique, plus précisément d'élastographie stationnaire.

Un vibreur est utilisé pour faire vibrer le milieu à une fréquence déterminée se situant le plus généralement entre 50 et 1000 Hz (le plus souvent autour de 100 Hz pour l'homme) en fonction de la taille de l'organe ciblé. Une séquence d'IRM spéciale permet d'encoder le mouvement à cette fréquence, l'acquisition étant alors stroboscopée pour permettre de reconstruire plusieurs points par période et obtenir un film en trois dimensions du mouvement dans l'organe.

Le champ 3D de vecteurs déplacements obtenu est ensuite utilisé pour inverser l'équation d'onde (eq : 1.12) et retrouver le module d'Young du milieu. C'est donc une technique quantitative très complète qui permet d'obtenir des images avec une résolution convenable (typiquement 2x2x2 mm<sup>3</sup>) au prix d'un temps d'acquisition important (de l'ordre de la dizaine de minutes).



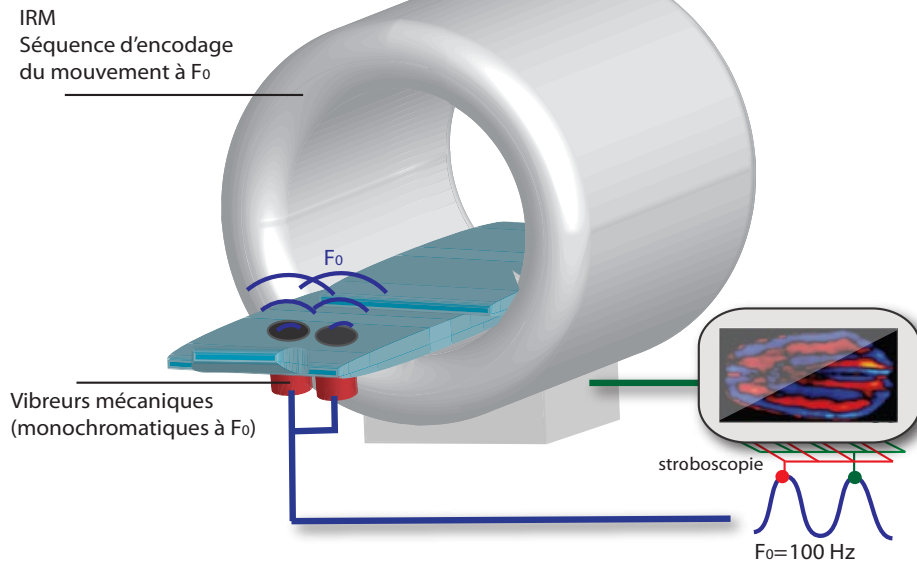


FIG. 1.8 – Principe de l'élastographie par résonance magnétique.

L'élastographie par résonance magnétique repose sur une excitation mécanique monochromatique à une fréquence  $F_0$  par l'intermédiaire de vibreurs externes, et l'acquisition 3D du champ de vecteurs déplacements résultant par stroboscopie grâce à une séquence spéciale d'encodage du mouvement.

Initiée par James Greenleaf et Richard Ehman à la Mayo Clinic<sup>[42]</sup> de Rochester, elle permet aujourd'hui de calculer l'anisotropie et la viscosité en plus de l'élasticité<sup>[43]</sup>. Cette technique est théoriquement applicable à tous les organes qui ne sont pas accessibles à l'échographie avec, comme seule condition, que l'on puisse y envoyer des ondes de cisaillement par l'intermédiaire du vibreur. Actuellement les organes ciblés sont le sein<sup>[44]</sup>, le foie<sup>[45]</sup>, le cerveau<sup>[46]</sup>, le muscle<sup>[47]</sup>...

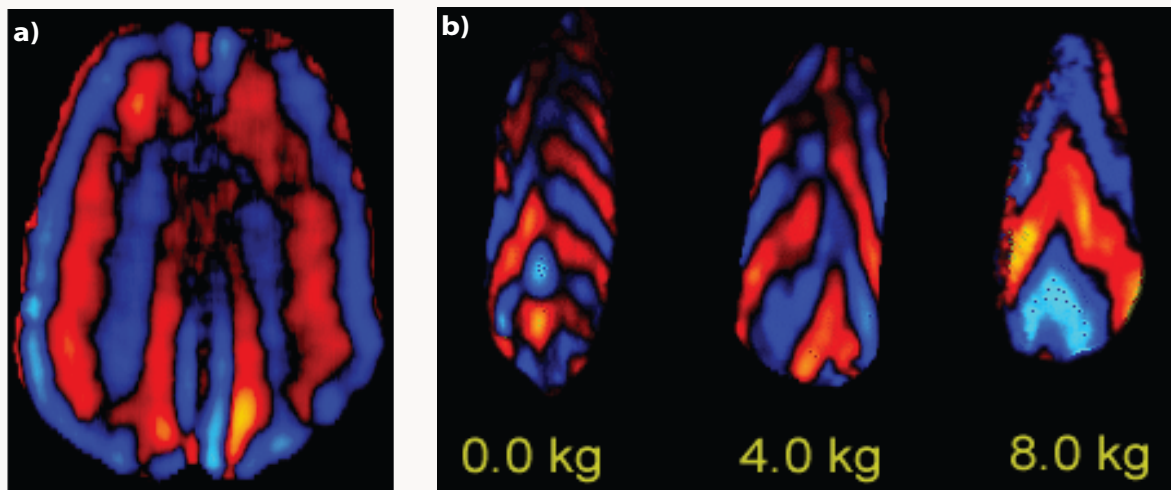


FIG. 1.9 – Source : [www.mayo.edu](http://www.mayo.edu) - Ondes de cisaillement *in vivo* par MRE.

Ondes de cisaillement à 100 Hz se propageant *in vivo* et enregistrées par IRM. a) Dans le cerveau. b) Dans un muscle se contractant, l'augmentation de la vitesse de cisaillement liée à l'élasticité se traduit par une augmentation de la longueur d'onde. Pour retrouver le module d'Young, il reste encore à inverser l'équation d'onde à partir de ces champs de déplacement.

voir Muthupillai et al. <sup>[42]</sup>, 1995  
voir Sinkus et al. <sup>[43]</sup>, 2005  
voir Sinkus et al. <sup>[44]</sup>, 2000  
voir Huwart et al. <sup>[45]</sup>, 2006  
voir Green et al. <sup>[46]</sup>, 2008  
voir Dresner et al. <sup>[47]</sup>, 2001

Des recherches dans ce domaine sont menées parallèlement au laboratoire Ondes et Acoustique par Ralph Sinkus et Benoit Larrat qui s'intéressent en plus à l'évolution du module élastique complexe avec la fréquence d'excitation (cf. chapitre 5) et son lien éventuel avec la microstructure du tissu. Des études sur le cancer du sein<sup>[43]</sup>, la cirrhose du foie<sup>[48]</sup> et la maladie d'Alzheimer<sup>[49]</sup> sont aussi menées.

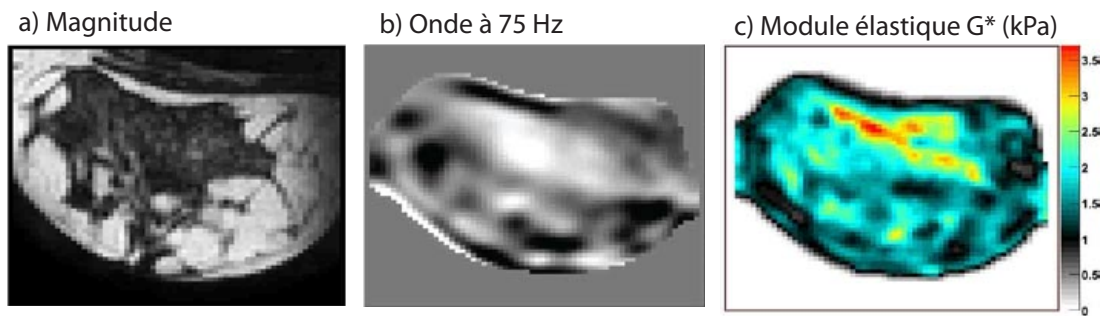


FIG. 1.10 – Images IRM et d'élasticité d'un sein.

Elastographie du sein *in vivo* à 75 Hz. a) Image de magnitude IRM. b) Onde de cisaillement (composante  $x$ ) à 75 Hz. c) Image du module élastique complexe  $G^*$  à 75 Hz. Images B. Larrat, Laboratoire Ondes et Acoustique.

Le principal inconvénient de cette technique reste cependant le coût qui la rend malheureusement inapplicable aux dépistages systématiques des cancers ainsi que le temps d'acquisition supérieur à la dizaine de minutes. Elle permet cependant de faire avancer la recherche en élastographie et de mieux appréhender toute la complexité des propriétés mécaniques des tissus.

### Vibroacoustographie

La vibroacoustographie est une méthode d'élastographie dynamique basée sur la pression de radiation et développée par James Greenleaf<sup>[50]</sup> à la Mayo clinique (Rochester, Minnesota). La pression de radiation est une force volumique qui se crée dans le milieu lors de la propagation d'une onde de compression par transfert de quantité de mouvement avec le milieu<sup>[51]</sup>. Ce transfert de quantité de mouvement est lié à l'atténuation et aux réflexions de l'onde ultrasonore. Quelques rappels sur la force de radiation sont formulés au chapitre 2.A.

La vibroacoustographie exploite deux faisceaux ultrasonores confocaux à des fréquences légèrement différentes  $f_0$  et  $f_0 + \delta f$ . Il en résulte des battements à la fréquence  $\delta f$  qui vont donner naissance à une force modulée à la fréquence  $\delta f$  et s'exerçant uniquement à la focale. Tout se passe donc comme si l'on venait donner des coups à la fréquence  $\delta f$  sur la cible, il suffit alors ensuite d'écouter le son produit par cette excitation pour en déduire des propriétés mécaniques de la cible, en particulier sa dureté. Pour cela on place un hydrophone qui écoute la réponse de la cible à la fréquence  $\delta f$ . Afin de former une image, on balaye toute la zone en déplaçant la zone de focalisation et en écoutant la réponse de chaque zone de l'image<sup>[52]</sup>.

voir Sinkus et al. <sup>[43]</sup>, 2005

voir Huwart et al. <sup>[48]</sup>, 2008

voir Larrat et al. <sup>[49]</sup>, 2007

voir Fatemi and Greenleaf <sup>[50]</sup>, 1998

voir Torr <sup>[51]</sup>, 1984

voir Silva <sup>[52]</sup>, 2003

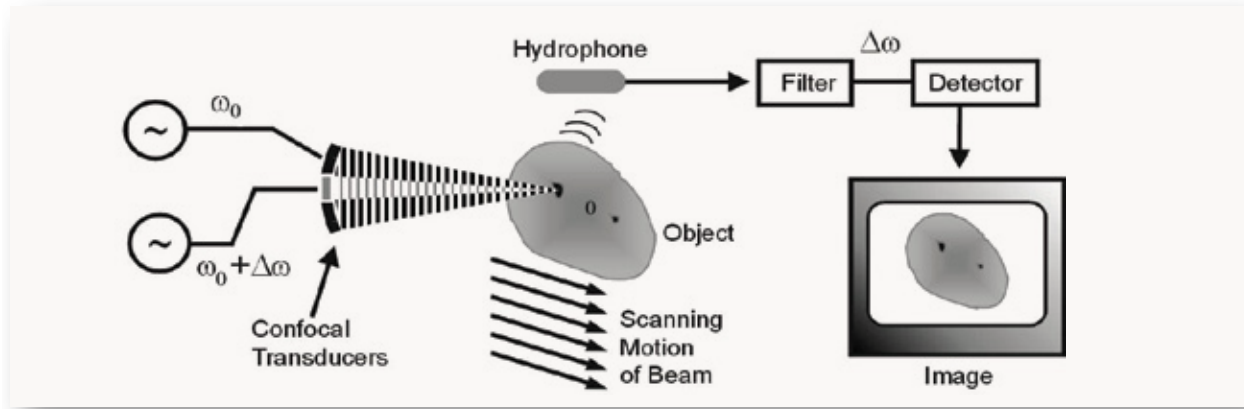


FIG. 1.11 – Source : Silva 2003<sup>[52]</sup> - Principe de la vibroacoustographie.

La vibroacoustographie repose sur l'utilisation de deux faisceaux ultrasonores à des fréquences proches et focalisés en un point de l'image, un hydrophone enregistre ensuite l'onde sonore résultant de la mise en vibration du tissu par la force de radiation ultrasonore. L'image est générée par balayage de la zone.

Le balayage de toute l'image par pression de radiation entraîne cependant un dépôt d'énergie important dans le milieu et un temps d'acquisition long ce qui rend difficile son application en temps réel *in vivo*. Surtout le paramètre mesuré dépend de la dureté de la zone mais aussi de l'amplitude de la force générée et de la géométrie de l'objet qui entre en vibration. Les images correspondent donc à un mélange de plusieurs paramètres physiques dont l'élasticité. L'équipe tente désormais d'intégrer ce mode à des échographes existants afin d'en faciliter l'utilisation.

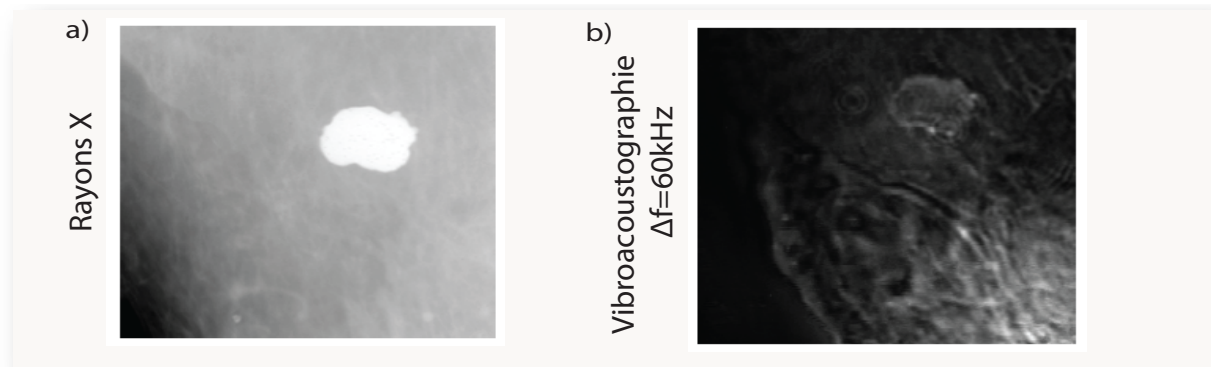


FIG. 1.12 – Source : Urban 2007 - Image de vibroacoustographie d'un sein *in vivo*.

a) Image Rayons X d'un fibroadénome avec calcifications. b) Image de vibroacoustographie de la même lésion ( $\Delta f = 60$  kHz).

Plus récemment, l'équipe de Greenleaf s'est intéressée directement à la propagation des ondes de cisaillement générées par cette force de radiation provenant de l'interaction des deux faisceaux. Cette onde de cisaillement a en effet une vitesse définie par  $c_T = \sqrt{\frac{E}{3\rho}}$  où  $E$  est le module d'Young. Cette approche, baptisée "Shear Dispersion Ultrasound Vibrometry" (SDUV)<sup>[53]</sup> et testée *in vitro*, est très similaire à la technique employée par le Supersonic Shear Imaging décrite un peu plus bas et en particulier la "Shear Wave Spectroscopy" décrite au chapitre 5, ce qui montre l'intérêt de cette approche quantitative pour l'étude des propriétés viscoélastiques des tissus et la convergence qui s'opère pour des techniques d'élastographie autrefois très différentes.

### ARFI

Le ARFI ou Acoustic Radiation Force Imaging est une méthode développée par Kathy Nightingale<sup>[54]</sup> à l'université de Duke (Durham, North Carolina). Elle emploie aussi la pression de radiation mais, contrairement à la

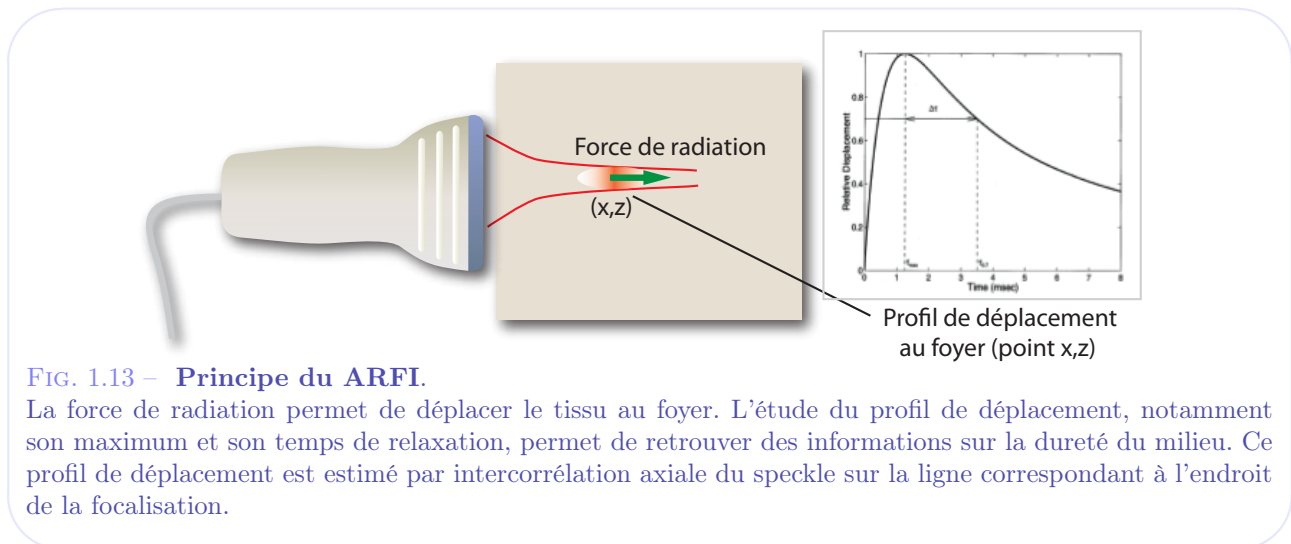
voir Chen et al. <sup>[53]</sup>, 2004

voir Nightingale et al. <sup>[54]</sup>, 2001

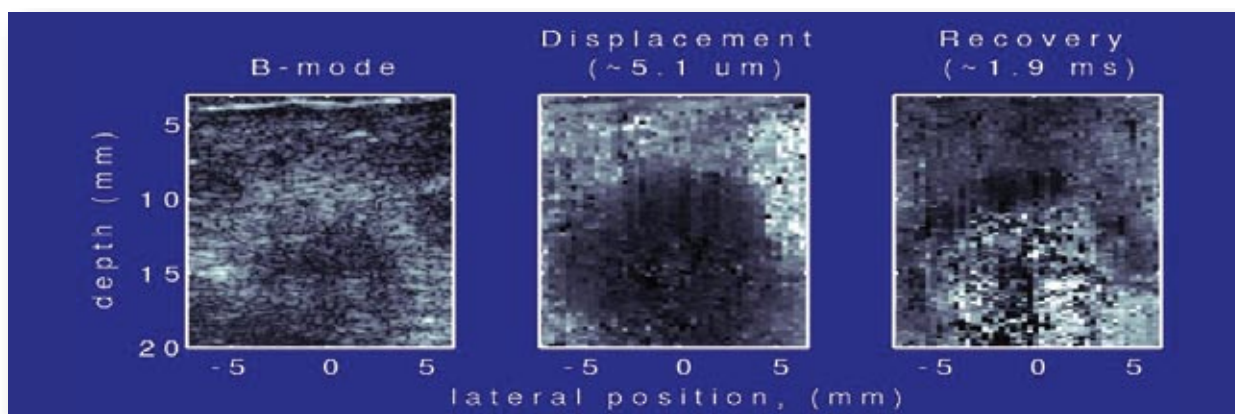


vibroacoustographie, le ARFI utilise un seul faisceau ultrasonore focalisé.

L'application de la force de radiation déplace légèrement le tissu au foyer selon la loi de Hooke, le transducteur passe alors ensuite en mode imagerie et détecte le mouvement au foyer par interférométrie de speckle. Cette dernière permet de corrélérer fenêtre par fenêtre le signal ultrasonore pour détecter le mouvement du tissu et a une sensibilité inférieure au micromètre. Il est ainsi possible de suivre le déplacement et la relaxation du tissu suivant la force de radiation. Les propriétés temporelles de ces courbes de relaxation permettent notamment d'en déduire des informations sur l'élasticité et la viscosité à l'endroit de la focalisation uniquement [55].



La technique de ARFI permet aussi de reconstruire une image complète par balayage de la zone, comme la vibroacoustographie, cela à l'inconvénient de rallonger le temps d'acquisition pour former une image complète [56] et de déposer beaucoup d'énergie dans le milieu ce qui peut provoquer un échauffement conséquent [57]. Cette technique a été testée sur le sein *in vivo* et la prostate *ex vivo*. Là encore, les paramètres mesurés (déplacements, temps de relaxation...) dépendent du module d'Young de la zone sondée mais aussi de nombreux autres paramètres comme la géométrie du faisceau et de l'objet. La technique ne peut donc être utilisée pour estimer quantitativement le module d'Young du tissu bien que les paramètres mesurés en dépendent très fortement.



**FIG. 1.14 – Source : K Nightingale - Acoustic Radiation Force Imaging sur un sein *in vivo*.**

a) Image Bmode d'une lésion dans le sein. b) Image ARFI du déplacement maximal. c) Image ARFI du temps de relaxation.

De la même façon qu'en vibroacoustographie et en Supersonic Shear Imaging, l'équipe de Nightingale s'intéresse aujourd'hui aussi à la propagation des ondes de cisaillement générées par la pression de radiation et a proposé

voir Nightingale et al. [55], 2002

voir Fahey et al. [56], 2006

voir Palmeri and Nightingale [57], 2004

récemment un nouveau mode de ARFI reposant sur ce concept et permettant une mesure quantitative du module d'Young<sup>[58]</sup>. Cette variante est actuellement en phase de test sur le foie<sup>[59]</sup>.

### Elastographie impulsionnelle 1D

L'élastographie impulsionnelle 1D est née au laboratoire Ondes et Acoustique en 1994 avec la thèse de S. Catheline<sup>[60]</sup>. Elle consiste à donner un coup sur le milieu et à enregistrer l'onde de cisaillement se propageant dans le milieu sous l'effet du choc à l'aide d'un transducteur ultrasonore (cf. figure 1.15).

Dans un premier temps, le piston va donner un léger coup sur le milieu ce qui génère une onde de compression sphérique ainsi qu'une onde de cisaillement<sup>[61]</sup>. Le déplacement généré, fonction de la profondeur et du temps, est alors estimé par corrélations des échos rétrodiffusés (par interférométrie speckle ultrasonore) à l'aide d'un transducteur ultrasonore et ce plus de mille fois par seconde.

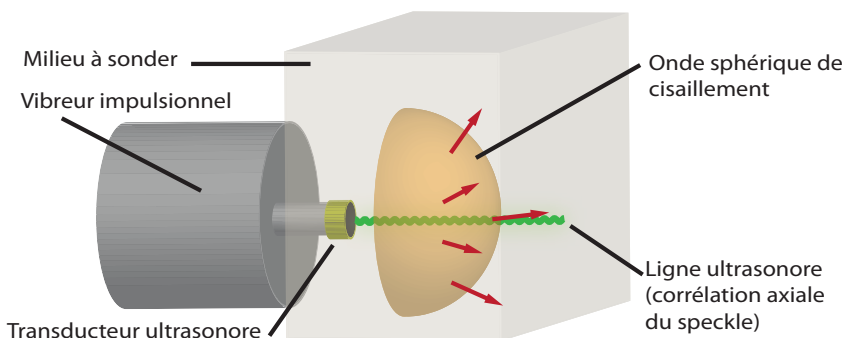


FIG. 1.15 – Principe du palpeur acoustique.

Le vibreur donne un coup basse fréquence (autour de 50 Hz) sur le milieu, générant, entre autre, une onde de cisaillement. Le transducteur ultrasonore, placé sur le vibreur, permet alors de suivre, par intercorrélations axiales du speckle et plus de mille fois par seconde, la propagation de l'onde de cisaillement selon la profondeur et au cours du temps. On peut ensuite en déduire la vitesse de l'onde de cisaillement et donc le module d'Young du milieu.

Finalement, on extrait, par une mesure de phase pour chaque profondeur, la vitesse de phase de l'onde de cisaillement à la fréquence centrale (50 Hz). Le module d'Young peut être ensuite retrouvé en appliquant l'équation 1.14, le milieu étant alors considéré homogène et non visqueux.

Cette approche, initialement conçue pour le contrôle qualité en agro-alimentaire, a ensuite été appliquée au médical. Des mesures ont été réalisées sur le muscle et la peau lors de la thèse de Jean-Luc Genisson en 2003<sup>[62]</sup>.

---

voir Nightingale et al. <sup>[58]</sup>, 2003  
 voir Palmeri et al. <sup>[59]</sup>, 2008  
 voir Catheline <sup>[60]</sup>, 1998  
 voir Catheline et al. <sup>[61]</sup>, 1999  
 voir Genisson <sup>[62]</sup>, 2003

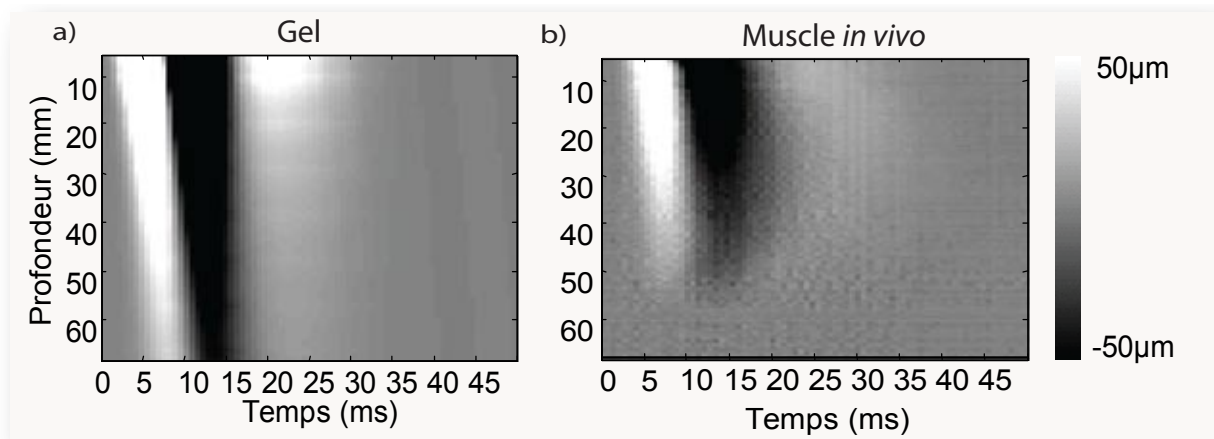


FIG. 1.16 – Source : Gennisson 2003 - Elastographie transitoire 1D.

a) Profil temps/profondeur sur un gel. b) Profil temps/profondeur sur un muscle *in vivo*. L'extraction de la pente permet de remonter à la vitesse de l'onde de cisaillement et ainsi au module d'Young du milieu.

Depuis 2001, la startup Echosens, fondée par des personnes issues du laboratoire Ondes et Acoustique, commercialise l'élastographie impulsienne 1D sous le nom de Fibroscan. Cet appareil, qui remporte un franc succès à travers le monde, permet la caractérisation de l'état fibrotique du foie en donnant un score global d'élasticité moyenne<sup>[63]</sup>. L'élastographie impulsienne, méthode non invasive, permet dans certains cas de remplacer la biopsie. Le fonctionnement du Fibroscan est évoqué au chapitre 3.B concernant l'élastographie du foie par Supersonic Shear Imaging.

### Elastographie impulsienne 2D

Le laboratoire Ondes et Acoustique a cherché dès 1997 à étendre cette technique à une véritable technique d'imagerie médicale, c'est l'élastographie impulsienne 2D.

Un échographe programmable (figure 2.28), utilisé alors pour les expériences sur le retournement temporel en acoustique, est alors modifié pour pouvoir faire de l'imagerie ultrarapide<sup>[64]</sup> basée sur l'émission en onde plane. Elle permet le stockage des données brutes acquises à plus de 5000 images par seconde. Un vibreur est fixé à la barrette échographique qui sert alors de barre pour générer l'onde plane de cisaillement. Une fois le film de l'onde de cisaillement reconstruit, l'équation d'onde 1.12 est inversée pour reconstruire une carte du module d'Young<sup>[65]</sup>.

voir Sandrin et al. <sup>[63]</sup>, 2003

voir Walker et al. <sup>[64]</sup>, 1993

voir Sandrin et al. <sup>[65]</sup>, 2002

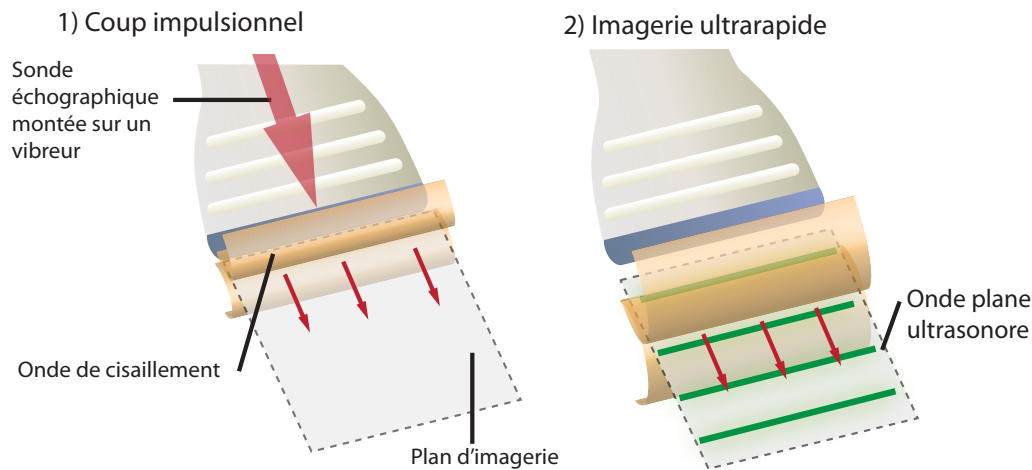


FIG. 1.17 – Principe de l'élastographie impulsionnelle 2D.

1) La barrette, montée sur un vibreur, donne un coup basse fréquence dans le milieu (autour de 50 Hz). Les ondes de cisaillement générées sur les bords de la barrette interfèrent dans le plan d'imagerie comme une onde plane se propageant selon la profondeur. 2) L'échographe passe ensuite en mode d'imagerie ultrarapide pour suivre l'onde de cisaillement qui se propage dans le milieu.

Les premiers tests *in vivo* sont effectués en 2003 sur des volontaires à l'institut Curie, les résultats sont alors encourageants mais le dispositif reste encombrant, lourd et difficile à utiliser dans la pratique<sup>[66]</sup>.

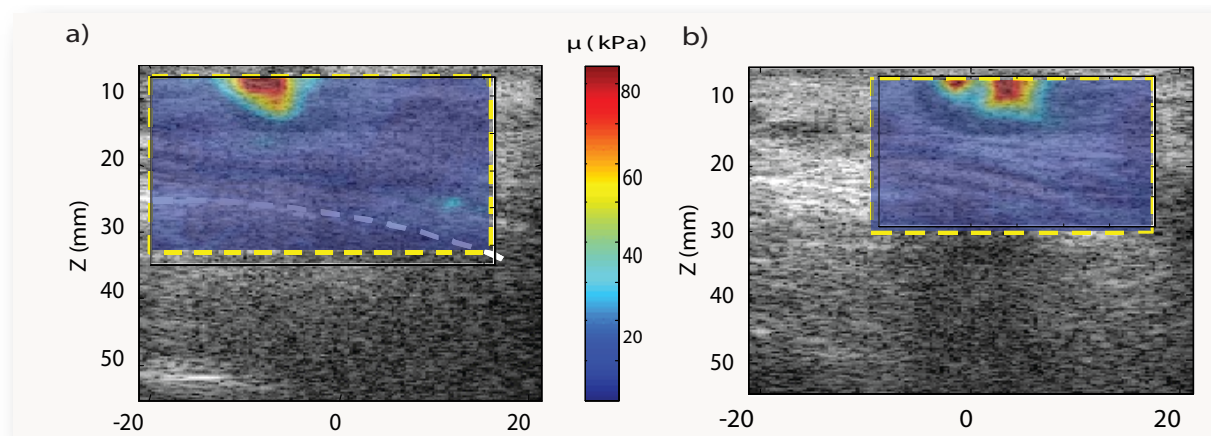


FIG. 1.18 – Source : Bercoff 2003<sup>[66]</sup> - Images d'élasticité *in vivo* par élastographie impulsionnelle 2D.

a) Elastographie du sein. Un adénocarcinome apparaît plus dur sur l'image d'élasticité et plus sombre sur l'image échographique. b) Seconde image d'élasticité de la même lésion.

Récemment, nous avons aussi travaillé sur un procédé similaire mettant en oeuvre un système de tomographie complet par ultrasons pour la détection du mouvement en 3D par imagerie ultrarapide<sup>[67]</sup>, cette approche donne déjà de très bons résultats sur les fantomes testés et doit permettre d'obtenir la qualité de l'élastographie par IRM avec un coût moins élevé.

### Supersonic Shear Imaging

La technique de Supersonic Shear Imaging est l'aboutissement de ces recherches en élastographie impulsionnelle au laboratoire Ondes et Acoustique.

L'idée d'associer la pression de radiation et l'étude des ondes de cisaillement ainsi générées revient à Armen Sarvazyan qui peut être considéré comme l'un des pères des techniques d'élastographie à base de pression de

voir Bercoff et al. <sup>[66]</sup>, 2003

voir Muller et al. <sup>[67]</sup>, 2007

radiation par sa technique de Shear Wave Elasticity Imaging<sup>[68]</sup>.

En 2004, au cours de la thèse de Jeremy Bercoff<sup>[69]</sup>, deux idées fondamentales sont développées pour surmonter les limitations de la technique d'élastographie impulsionnelle 2D. Ces idées, pression de radiation et imagerie ultrarapide, forment aujourd'hui le coeur de la technique du Supersonic Shear Imaging<sup>[70]</sup> :

- Un cône de mach : illumination d'une large partie du milieu en une seule fois.

Les ultrasons sont focalisés successivement à différentes profondeurs. Les différentes ondes sphériques générées par chaque focalisation interfèrent alors à la façon d'un cône de mach<sup>[71]</sup> dans lequel la source se propage plus vite que l'onde de cisaillement générée et crée un front d'onde plan dans le plan d'imagerie (cylindrique en trois dimensions). L'utilisation des interférences constructives permet d'augmenter l'amplitude de l'onde et ainsi le signal sur bruit du champ de déplacement. L'onde plane dans le plan d'imagerie permet aussi de simplifier les hypothèses de propagation ce qui est intéressant pour le problème inverse. Finalement, un seul cône de mach permet d'illuminer avec une onde plane de cisaillement presque tout le milieu. Seul l'endroit de la génération, dans le cône, reste inaccessible.

- L'imagerie ultrarapide : acquisition complète en une seule fois.

L'imagerie ultrarapide permet de sonder tout le plan d'imagerie avec une très bonne résolution temporelle en une seule acquisition typiquement à 5000 images par seconde, voire à 20000 images par seconde dans le cas d'organes telles que les artères périphériques ou l'oeil. Il n'y a donc pas besoin de répéter l'acquisition plusieurs fois par stroboscopie pour acquérir l'ensemble du champ de vitesse.

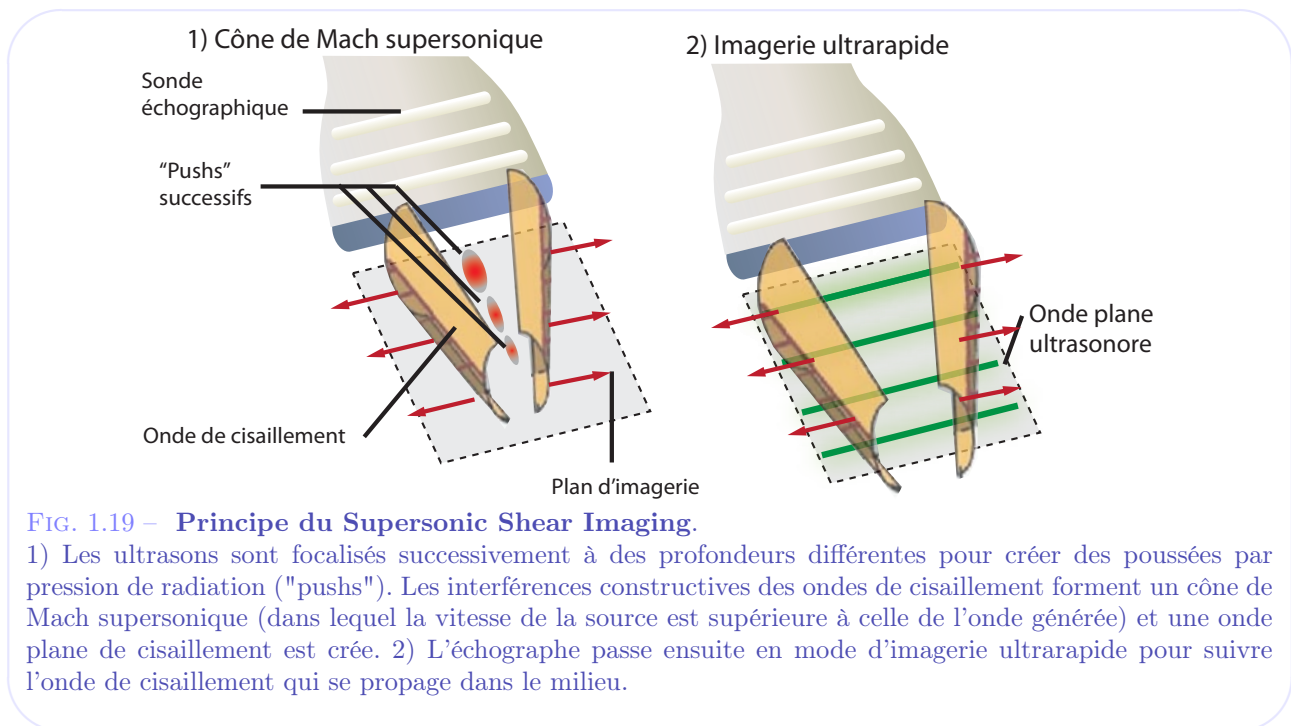


FIG. 1.19 – Principe du Supersonic Shear Imaging.

1) Les ultrasons sont focalisés successivement à des profondeurs différentes pour créer des poussées par pression de radiation ("pushes"). Les interférences constructives des ondes de cisaillement forment un cône de Mach supersonique (dans lequel la vitesse de la source est supérieure à celle de l'onde générée) et une onde plane de cisaillement est créée. 2) L'échographe passe ensuite en mode d'imagerie ultrarapide pour suivre l'onde de cisaillement qui se propage dans le milieu.

Ainsi le Supersonic Shear Imaging reprend l'élastographie impulsionnelle 2D mais substitue la pression de radiation au vibreur. L'ensemble excitation-imagerie est alors intégré dans un seul composant : la barrette échographique. Amplifié par le cône de mach, l'onde de cisaillement générée possède une amplitude d'une dizaine de microns. Celle-ci est détectable avec un bon signal sur bruit par corrélations axiales et imagerie ultrarapide. Grâce à cette dernière, l'acquisition du champ de cisaillement peut-être réalisée en une seule fois en moins de 30 ms. La technique est donc très peu sensible au mouvement respiratoire du patient. Comme pour l'élastographie impulsionnelle 2D, les cartes de module d'Young étaient initialement reconstruites par inversion de l'équation d'onde 1.12. Dorénavant c'est un problème inverse plus robuste, le temps de vol, qui est utilisé (cf. Chapitre 2.B).

voir Sarvazyan et al. <sup>[68]</sup>, 1998  
 voir Bercoff <sup>[69]</sup>, 2004  
 voir Bercoff et al. <sup>[70]</sup>, 2004  
 voir Bercoff et al. <sup>[71]</sup>, 2004

Au cours de sa thèse<sup>[69]</sup>, Jeremy Bercoff a développé la technique depuis les premiers prototypes jusqu'à la réalisation des premières images *in vivo*.

Des brevets sont rapidement déposés et la startup Supersonic Imagine<sup>[72]</sup> est créée en mai 2005 pour exploiter commercialement cette nouvelle technique par la réalisation d'un échographe innovant, conçu pour cette technologie.

Aujourd'hui la startup emploie plus de 90 personnes et s'apprête à commercialiser dès cet automne ses premiers échographes dédiés à la détection des cancers du sein et intégrant l'élastographie ShearWave, nom commercial du Supersonic Shear Imaging. Les progrès sont tels que le mode peut-être réalisé en temps réel, ce qui en fait la seule technique d'élastographie quantitative en temps réel sur le marché.

---

voir Bercoff <sup>[69]</sup>, 2004

voir [www.supersonicimagine.com](http://www.supersonicimagine.com) <sup>[72]</sup>, 2008

## Conclusion

L'élastographie constitue un domaine de recherche très large dont les applications sont réelles et prometteuses pour l'aide au diagnostic. La physique fait que les images d'élasticité offrent un contraste élevé, s'étalant sur plusieurs ordres de grandeur en fonction du tissu et des pathologies, ce qui en fait une méthode de premier choix.

Si les techniques d'élastographie commencent à faire leur apparition commerciale, elles ne sont pas pour autant toutes quantitatives ou opérateur indépendantes ce qui peut en limiter l'intérêt. Ainsi, il est important de savoir décrypter la physique qui se cache derrière chaque technique et chaque implémentation.

Parmi celles-ci, l'étude des ondes de cisaillement permet de mesurer quantitativement le module d'Young du milieu. Des techniques, autrefois très différentes, se mettent aujourd'hui à utiliser cette mesure comme base pour développer une méthode quantitative. Cela conforte le choix fait par le laboratoire Ondes et Acoustique qui, depuis la fin des années 90, propose de nouvelles approches en élastographie utilisant les ondes de cisaillement allant du 1D jusqu'à l'imagerie 2D et très récemment 3D.

Aujourd'hui, la technique du Supersonic Shear Imaging constitue une méthode mature qui tire partie à la fois de la pression de radiation et de l'imagerie ultrarapide pour proposer une technique d'imagerie quantitative, rapide et facile à utiliser.

Les aspects physiques du Supersonic Shear Imaging sont rappelés dans le chapitre 2. Les améliorations apportées durant cette thèse, menées en collaboration avec les ingénieurs de Supersonic Imagine, et visant à accompagner la technique développée vers l'imagerie *in vivo* y sont aussi développées.

Les premiers résultats cliniques sur le cancer du sein et sur l'élasticité du foie sont présentés au chapitre 3.

Plus proche de la physique des ondes, le chapitre 4 propose un nouveau mode, le "Shear Wave Spectroscopy", qui permet d'estimer les paramètres viscoélastiques du milieu par la mesure de la courbe de dispersion de l'onde de cisaillement *in vivo*.

Enfin, le dernier chapitre est consacré aux possibilités offertes par l'imagerie ultrarapide comme méthode d'imagerie fonctionnelle de la contraction musculaire *in vivo*.





## Chapitre 2

# Supersonic Shear Imaging : Vers l'*in vivo*

Après avoir présenté brièvement les principes de l'échographie et l'élastographie, nous développerons plus en détails la technique de "Supersonic Shear Imaging" (SSI) avec les améliorations qui y ont été apportées pour l'imagerie *in vivo*.

Dans un premier temps, nous rappellerons les bases physiques de la pression de radiation et l'imagerie ultrarapide.

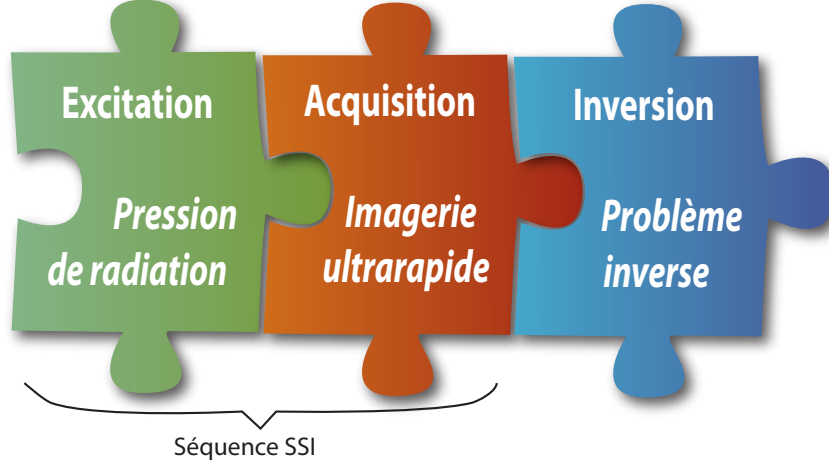
Puis, nous présenterons les améliorations nécessaires à l'imagerie *in vivo*, notamment par l'étude d'un problème inverse basé sur l'inversion par temps de vol.

Finalement, nous introduirons quelques points (nouvelles séquences d'imagerie, nouvelles approches pour l'inversion des données...) qui pourraient permettre d'améliorer l'acquisition mais ne sont pas employés dans ce mémoire.

Cela nous permettra ainsi de définir la méthode et ses bases physiques qui seront utilisées pour les différents essais *in vivo* présentés dans les chapitres suivants.

## A Rappels et principe du SSI

Rappelons le principe physique du SSI tel qu'il est décrit par Jeremy Bercoff<sup>[69]</sup> [70]. On peut le décomposer en trois grandes étapes : excitation par pression de radiation, acquisition par imagerie ultrarapide et inversion locale de l'équation d'onde.



C'est la combinaison entre une excitation par force de radiation et une imagerie ultrarapide des ondes de cisaillement résultantes qui caractérisent la spécificité de ce mode d'élastographie.

### 1 Excitation par pression de radiation

La base de la technique du Supersonic Shear Imaging (SSI) est d'utiliser la pression de radiation pour exciter le milieu. C'est ce léger déplacement du milieu qui va ensuite se propager sous la forme d'une onde mécanique si le milieu est solide ou créer un flux si le milieu est liquide. C'est donc la brique essentielle du SSI qui permet la génération de l'onde de cisaillement et remplace les techniques à base de vibreurs externes.

#### Pression de radiation

La pression de radiation est une force volumique ou surfacique qui provient d'un transfert de quantité de mouvement entre une onde et son milieu de propagation. Originellement découverte en acoustique par Rayleigh, elle ne put être observée de façon fiable qu'avec les transducteurs piezo-électriques de puissance suffisante et fût source de nombreuses controverses<sup>[73]</sup> [74] [75].

D'après les équations de mouvement et de continuité appliquées à une particule de fluide (en sommation implicite) :

$$\rho \left( \frac{\partial v_i}{\partial t} + v_k \frac{\partial v_i}{\partial x_k} \right) = - \frac{\partial p}{\partial x_i} \quad (2.1)$$

et

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \frac{\partial \rho v_j}{\partial x_j} = 0 \quad (2.2)$$

On retrouve l'expression de la quantité de mouvement en un point du milieu :

$$\frac{\partial \rho_0 v_i}{\partial t} = - \frac{\partial (p \delta_{ik} + \rho_0 v_i v_k)}{\partial x_k} = - \frac{\partial \Pi_{ik}}{\partial x_k} \quad (2.3)$$

Où on a introduit le tenseur de flux de quantité de mouvement défini par  $\Pi_{ik} = p \delta_{ik} + \rho_0 v_i v_k$ .  $\overline{\Pi_{ik}}$  est le tenseur de brillouin et correspond à la valeur moyenne de ce flux de quantité de mouvement sur une période.

---

voir Bercoff <sup>[69]</sup>, 2004

voir Bercoff et al. <sup>[70]</sup>, 2004

voir Beyer <sup>[73]</sup>, 1950

voir Westervelt <sup>[74]</sup>, 1957

voir Rooney and Nyborg <sup>[75]</sup>, 1972

La force de radiation est alors définie comme la force moyenne résultante du passage de l'onde dans le milieu, elle est donc égale à la variation moyenne de quantité de mouvement subie par le milieu en ce point :

$$\vec{f}_i = -\frac{\partial \overline{\Pi_{ik}}}{\partial x_k} \vec{u}_i \quad (2.4)$$

La variation de la quantité de mouvement le long de l'axe de propagation peut être liée à plusieurs effets<sup>[51]</sup> :

- la dissipation de l'onde
- les réflexions
- la non linéarité

Lorsque l'onde n'est pas confinée dans le milieu<sup>[76]</sup>, ce qui signifie que son extension est bien plus faible que la taille du milieu, la suppression  $p$  a une moyenne nulle<sup>[77]</sup> et la moyenne du flux de quantité de mouvement (tenseur de brillouin) s'écrit  $\Pi_{ik} = \overline{\rho_0 v_i v_k}$ , on parle alors de pression de radiation de Langevin.

Pour une onde plane dans un milieu non atténuant  $v(x, t) = e^{j\omega t - kx}$ , la quantité de mouvement est constante lors de la propagation et il n'y a donc pas de transfert vers le milieu : la force de radiation est donc nulle.

Pour une onde plane se propageant en milieu atténuant  $v(x, t) = e^{j\omega t - kx + j\alpha x}$ , on a une variation de quantité de mouvement (cf. figure 2.1). D'après l'équation 2.4, on en déduit l'expression de la force de radiation associée :

$$\vec{f}_i = -\frac{\partial \overline{\Pi_{ik}}}{\partial x_k} \vec{u}_i = -2\rho_0 \overline{\left( v_i \frac{\partial v_k}{\partial x_k} \right)} \vec{u}_i = 2\rho_0 \alpha \overline{v_i^2} \vec{u}_i = 2\alpha \frac{p_0^2}{\rho_0 c^2} \vec{u}_i \quad (2.5)$$

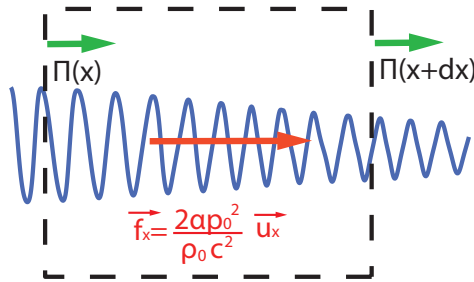
Pour une onde plane se réfléchissant parfaitement sur une surface, la force de radiation s'écrit :

$$\vec{f}_i = -\frac{\partial \overline{\Pi_{ik}}}{\partial x_k} \vec{u}_i = 2\rho_0 \overline{(v_i v_k)} \vec{u}_i = 2 \frac{p_0^2}{\rho_0 c^2} \vec{u}_i \quad (2.6)$$

Pour une onde plane se réfléchissant partiellement sur une surface avec un coefficient  $R$ , la force de radiation s'écrit :

$$\vec{f}_i = -\frac{\partial \overline{\Pi_{ik}}}{\partial x_k} \vec{u}_i = \left( 1 + R - (1 - R) \frac{c_1}{c_2} \right) \frac{p_0^2}{\rho_0 c} \vec{u}_i \quad (2.7)$$

En général, la force de radiation *in vivo* est principalement liée à l'atténuation (environ 0.3db/cm/Mhz) ainsi qu'aux réflexions par les interfaces des organes.



**FIG. 2.1 – Force de radiation générée par transfert de quantité de mouvement de l'onde au milieu.**

En milieu atténuant, la propagation de l'onde ultrasonore se traduit par la génération d'une force basse fréquence appelée force de radiation. Le bilan de quantité de mouvement se calcule sur un volume élémentaire.

### Focalisation et durée

La pression de radiation permet de générer une force à distance. Etant proportionnelle au carré de l'amplitude des ultrasons, on utilise une loi de focalisation pour élever localement l'amplitude des ultrasons et ainsi générer en un point précis un pic de force.

La durée de la focalisation ne modifie pas l'amplitude de la force de radiation mais uniquement sa durée d'application. Les temps de focalisation utilisés sont de l'ordre de quelques centaines de microsecondes (typiquement 150μs par focalisation).

voir Torr<sup>[51]</sup>, 1984

voir Chu and Apfel<sup>[76]</sup>, 1982

La force de radiation peut-être alors modélisée par :

$$F(\vec{r}, t) = 2\alpha \frac{p_0(\vec{r})^2}{\rho_0 c^2} \text{rect}_T(t) \quad (2.8)$$

où  $\alpha$  est l'atténuation,  $c$  la célérité,  $\rho_0$  la densité et  $p_0$  le champ de pression dans la zone focale.

La taille de la tâche focale, liée à la longueur d'onde  $\lambda$ , à l'ouverture  $D$  et à la profondeur de focalisation  $z$ , vaut  $\frac{\lambda z}{D}$  selon la largeur et dépend de la durée du pulse d'émission selon la profondeur.

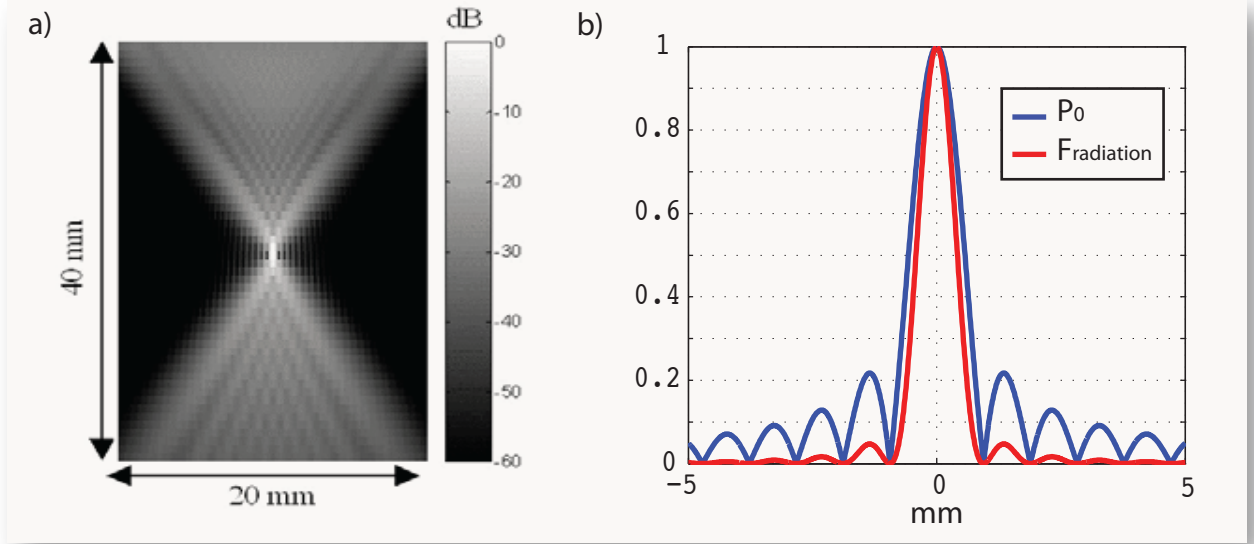


FIG. 2.2 – Source : Bercoff 2004<sup>[69]</sup> – Tâche focale et force de radiation.

a) Tâche focale en pression dans le plan d'imagerie. b) Champ de pression et force de radiation générés dans la tâche focale. Sa largeur est de l'ordre de  $\frac{\lambda z}{D}$ .

### Réponse du milieu

La réponse du milieu à cette force se calcule à partir de sa fonction de Green élastique. Cette fonction a été calculée par Aki et Richards<sup>[78]</sup> en milieu élastique sans viscosité. Elle s'écrit pour la  $j^{\text{e}}$  composante du champ de déplacement généré par une force de radiation selon l'axe  $u_i$  :

$$G_{ij}(\vec{r}, t) = (g_{ij}^p(\vec{r}, t) + g_{ij}^s(\vec{r}, t) + g_{ij}^{ps}(\vec{r}, t)) \quad (2.9)$$

où

–  $g_{ij}^p$  correspond à une onde de compression se propageant longitudinalement à la vitesse  $c_p = \sqrt{\frac{\lambda+2\mu}{\rho}}$  :

$$g_{ij}^p(\vec{r}, t) = \frac{1}{4\pi\rho c_p^2} \gamma_i \gamma_j \frac{1}{r} \delta\left(t - \frac{r}{c_p}\right) \quad (2.10)$$

où  $\gamma_i$  est le cosinus directeur du vecteur unitaire  $\vec{r}$  et  $r = \|\vec{r}\|$ .

–  $g_{ij}^s$  correspond à une onde de cisaillement se propageant transversalement à la vitesse  $c_s = \sqrt{\frac{\mu}{\rho}}$  :

$$g_{ij}^s(\vec{r}, t) = \frac{1}{4\pi\rho c_s^2} \frac{\delta_{ij} - \gamma_i \gamma_j}{r} \delta\left(t - \frac{r}{c_p}\right) \quad (2.11)$$

–  $g_{ij}^{ps}$  correspond à un terme de couplage entre cisaillement et compression :

$$g_{ij}^{ps}(\vec{r}, t) = \frac{1}{4\pi\rho} (3\gamma_i \gamma_j - \delta_{ij}) \frac{1}{r^3} \int_{\frac{r}{c_p}}^{\frac{r}{c_s}} \tau \delta(t - \tau) d\tau \quad (2.12)$$

voir Aki and Richards <sup>[78]</sup>, 1980

Une formulation analytique de la fonction de Green prenant en compte la viscosité a été proposée par Bercoff et al<sup>[79]</sup> et permet de se rapprocher des observations expérimentales.

Pour une viscosité de compression  $\eta_p$  et de cisaillement  $\eta_s$ , la fonction de Green visqueuse s'écrit alors :

$$G_{ij}(\vec{r}, t) = (g_{ij}^p(\vec{r}, t) + g_{ij}^s(\vec{r}, t) + g_{ij}^{ps}(\vec{r}, t)) \quad (2.13)$$

avec :

– Pour  $g_{ij}^p$

$$g_{ij}^p(\vec{r}, t) = \frac{1}{4\pi\rho c_p^2} \frac{1}{\sqrt{2\pi\nu_p t}} \gamma_i \gamma_j \frac{1}{r} e^{-\frac{(t-\tau)^2 c_p^2}{2\nu_p t}} \quad (2.14)$$

où  $\gamma_i$  est le cosinus directeur du vecteur unitaire  $\vec{r}$  et  $r = \|\vec{r}\|$ ,  $c_p = \sqrt{\frac{\lambda+2\mu}{\rho}}$ ,  $\nu_p = \frac{\eta_p+2\eta_s}{\rho}$

– Pour  $g_{ij}^s$

$$g_{ij}^s(\vec{r}, t) = \frac{1}{4\pi\rho c_s^2} \frac{1}{\sqrt{2\pi\nu_s t}} \frac{\delta_{ij} - \gamma_i \gamma_j}{r} e^{-\frac{(t-\tau)^2 c_s^2}{2\nu_s t}} \quad (2.15)$$

où  $c_s = \sqrt{\frac{\mu}{\rho}}$ ,  $\nu_s = \frac{\eta_s}{\rho}$

– Pour  $g_{ij}^{ps}$

$$g_{ij}^{ps}(\vec{r}, t) = \frac{1}{4\pi\rho} (3\gamma_i \gamma_j - \delta_{ij}) \frac{1}{r^3} [I_p(\vec{r}, t) + I_s(\vec{r}, t)] \quad (2.16)$$

avec :

$$I_p(\vec{r}, t) = \frac{\sqrt{\nu_p t}}{\sqrt{2\pi c_p}} \left[ e^{-\frac{t^2 c_p^2}{2\nu_p t}} - e^{-\frac{(t-\frac{r}{c_p})^2 c_p^2}{2\nu_p t}} \right] + \frac{t}{2} \left[ \text{Erf} \left( \frac{c_p t}{\sqrt{2\nu_p t}} \right) - \text{Erf} \left( \frac{c_p(t-\frac{r}{c_p})}{\sqrt{2\nu_p t}} \right) \right]$$

$$I_s(\vec{r}, t) = \frac{\sqrt{\nu_s t}}{\sqrt{2\pi c_s}} \left[ e^{-\frac{t^2 c_s^2}{2\nu_s t}} - e^{-\frac{(t-\frac{r}{c_s})^2 c_s^2}{2\nu_s t}} \right] + \frac{t}{2} \left[ \text{Erf} \left( \frac{c_s t}{\sqrt{2\nu_s t}} \right) - \text{Erf} \left( \frac{c_s(t-\frac{r}{c_s})}{\sqrt{2\nu_s t}} \right) \right]$$

où  $\text{Erf}(x) = \frac{2}{x} \int_0^x e^{-t^2} dt$  est la fonction d'erreur.

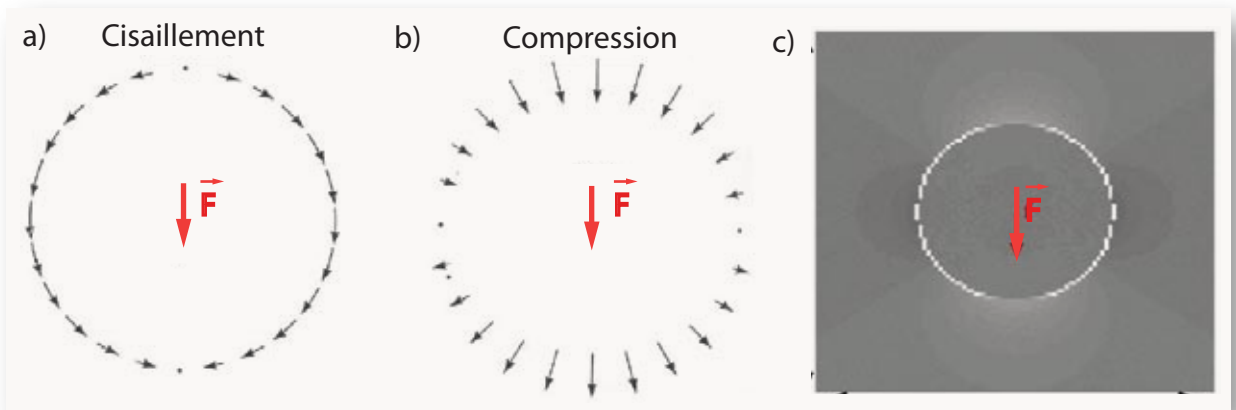


FIG. 2.3 – **Source : Bercoff 2004<sup>[69]</sup>** - Réponse du milieu à un Dirac de force.

La fonction de Green du milieu contient un terme de cisaillement (a), un terme de compression (b) ainsi qu'un terme de couplage (non représenté). c) Simulation du champ de déplacement résultant par une excitation impulsionnelle et ponctuelle.

C'est en réalité principalement l'onde de cisaillement qui nous intéresse ici car, estimant sa vitesse localement, on sait retrouver le module d'Young du milieu par la formule  $E = 3\rho c_s^2$ .

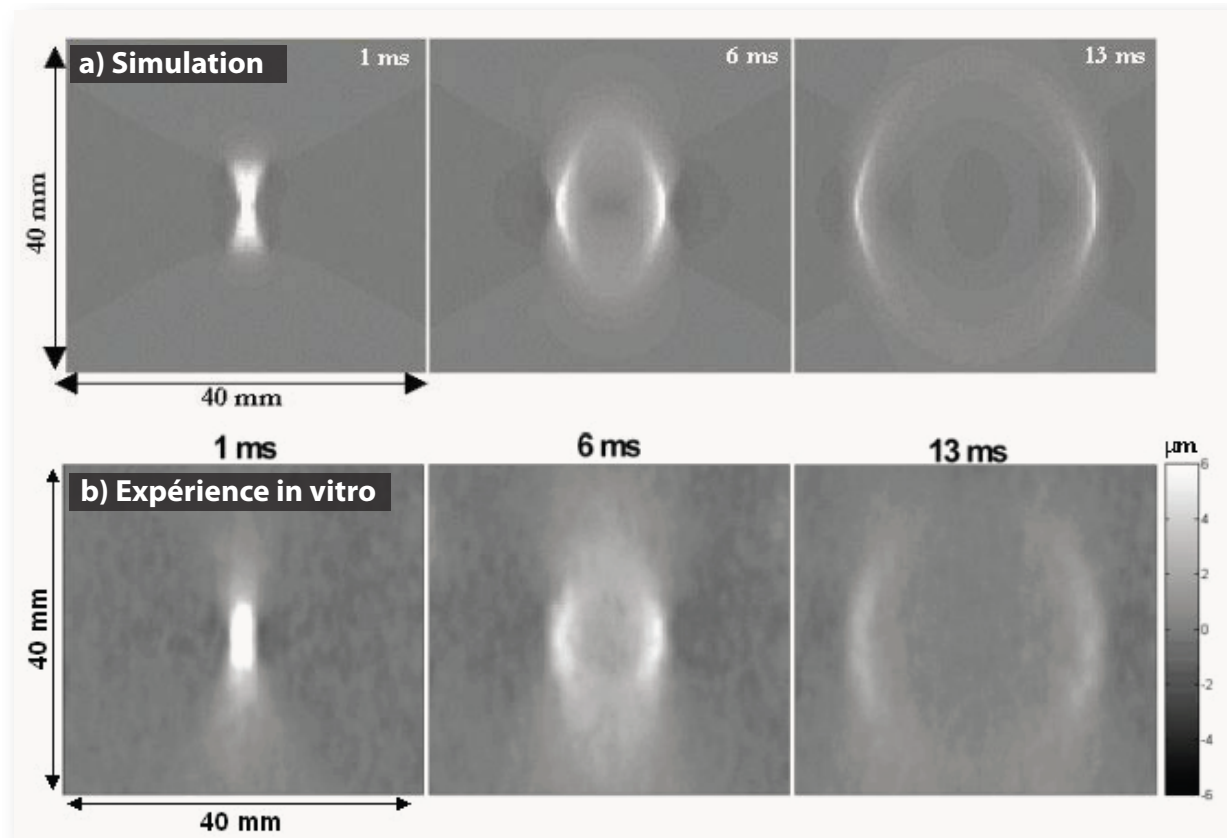


FIG. 2.4 – Source : Bercoff 2004<sup>[69]</sup> – Réponse du milieu à une focalisation de  $100\mu s$ . Simulation et expérience.

a) Simulation : en convoluant la fonction de Green par le champ de force de radiation déduit du champ de pression, on peut calculer le champ de vitesse du milieu. b) Expérience : champ de vitesse mesuré *in vitro* sur un gel d'agar-gélatine.

La convolution de la fonction de Green du milieu avec la force de radiation permet de déduire le champ de déplacement lié à cette force avec l'influence de la durée de focalisation et de la taille de la tâche focale.

### Cône de mach et onde plane

La focalisation permet ainsi de générer une onde mécanique (dont un terme de cisaillement) à une localisation précise du milieu.

Malheureusement, l'amplitude de cette onde est assez faible et, de plus, décroît fortement lors de la propagation en raison d'une forte diffraction dans le plan d'imagerie (cf. figure 2.4). Pour remédier à cela, l'idée du Supersonic Shear Imaging est de focaliser les ultrasons successivement à différentes profondeurs, l'interférence des ondes de cisaillements générées par chaque focalisation permet de construire une onde plane de cisaillement<sup>[82]</sup>.

La vitesse de la source de cisaillement, c'est à dire celle de la modification de la profondeur de focalisation, étant supérieure à la vitesse de cisaillement du milieu, on va créer un cône de Mach<sup>[71]</sup>. De cette analogie est né le nom du Supersonic Shear Imaging\*.

\* Ce cône de Mach d'onde de cisaillement n'est pas sans rappeler le "supersonic faulting"<sup>[80][81]</sup> qui en sismologie désigne la propagation d'une faille plus rapidement que l'onde de cisaillement qu'elle génère.

voir Bercoff et al.<sup>[82]</sup>, 2002

voir Bercoff et al.<sup>[71]</sup>, 2004

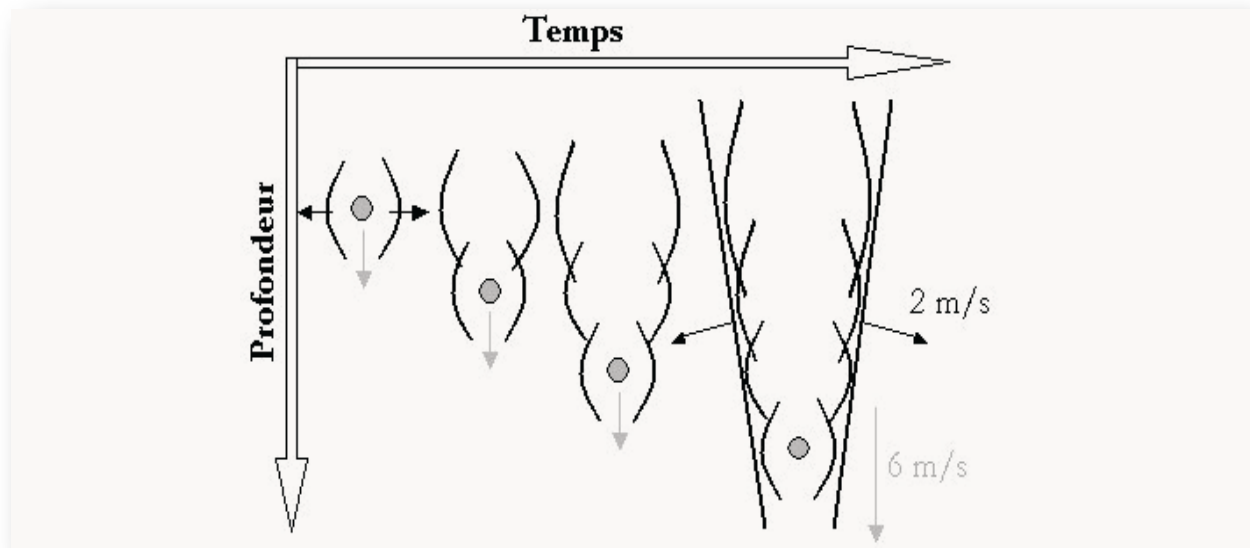


FIG. 2.5 – *Source : Bercoff 2004<sup>[69]</sup>* – Principe de la génération d'un cône de Mach supersonique. Les focalisations successives ou "pushs" à des profondeurs croissantes permettent, par interférence constructive, de générer une onde plane de cisaillement dans le plan d'imagerie.

Ce cône peut être simulé en utilisant les fonctions de Green de cisaillement vues plus haut. On l'observe aisément expérimentalement comme l'illustre la figure 2.6.

Les interférences de l'ensemble de ces "pushs" permettent de générer une onde plane dont l'angle dépend du rapport des vitesses de la source et de l'onde de cisaillement c'est à dire le nombre de Mach. L'onde plane ainsi générée est inclinée d'un angle  $\alpha = \tan^{-1}(m)$  où  $m$  est le nombre de Mach.

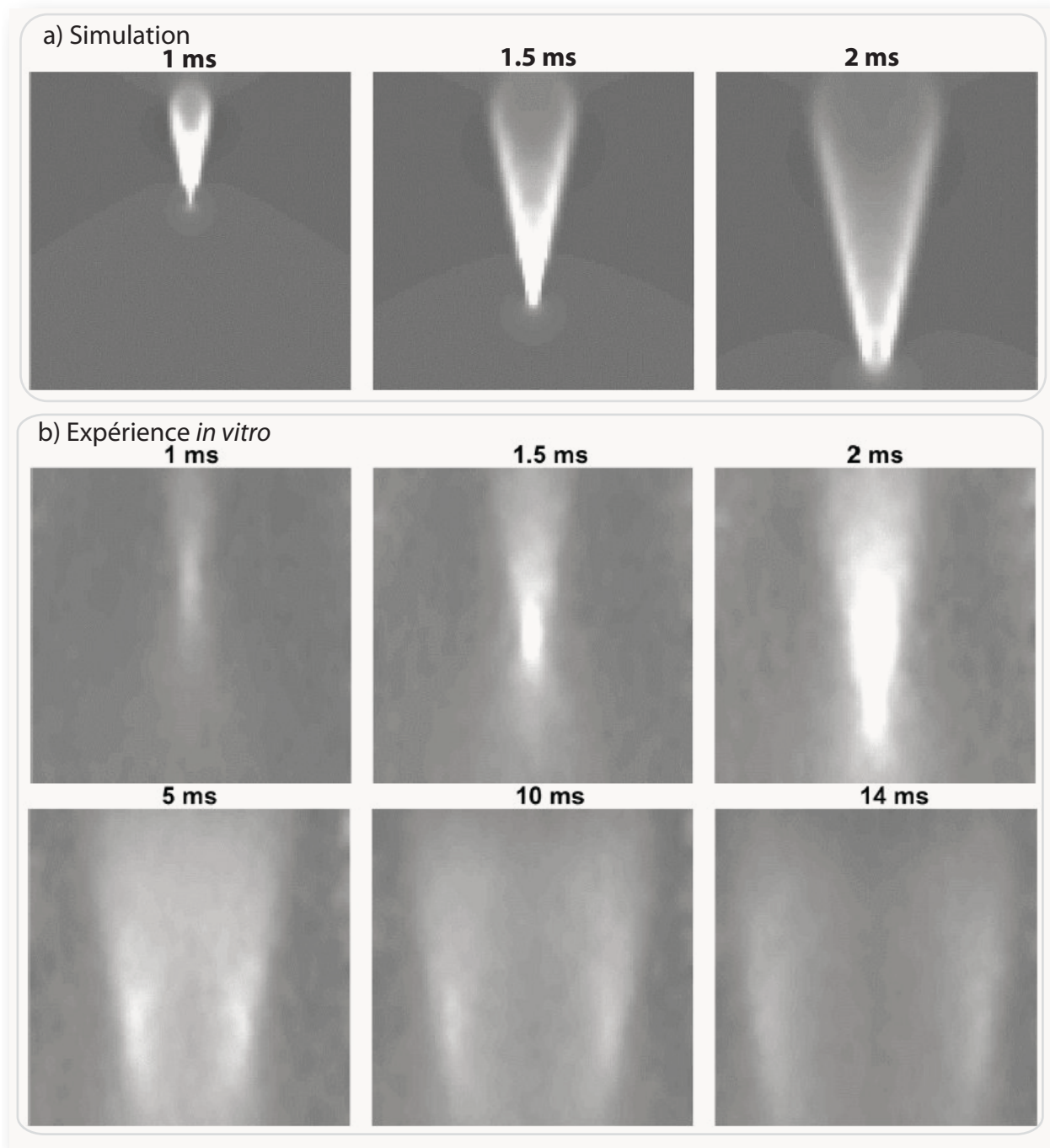


FIG. 2.6 – Source : Bercoff 2004<sup>[69]</sup> - Cône de Mach supersonique : simulation et expérience..

a) Simulation du cône de Mach. L'onde de cisaillement résultante est quasi plane. b) Expérience sur un gel d'agar gélatine avec une vitesse de cisaillement de 2 m/s. La vitesse de la source étant de 6 m/s on est en mode Mach 3.

La direction de propagation (direction du vecteur  $\vec{k}$ ) est la perpendiculaire à l'onde plane.

### Normes et puissances

Focaliser les ultrasons de grande amplitude dans un tissu biologique peut être dangereux<sup>[83]</sup>. C'est d'ailleurs pour cela que les techniques de thérapie non invasive par ultrasons sont basées sur la focalisation d'ultrasons de haute intensité (HIFU<sup>[84] [85]</sup>). Il convient ainsi d'étudier les effets de la pression de radiation sur les tissus afin de s'assurer de son innocuité pour des durées d'application bien plus réduites.

---

voir Stratmeyer and Lizzi <sup>[83]</sup>, 1986  
 voir Malcolm and Ter-Haar <sup>[84]</sup>, 1996  
 voir Pernot et al. <sup>[85]</sup>, 2007



Les ultrasons possèdent deux propriétés physiques dangereuses pour l'intégrité des cellules vivantes :

- l'échauffement :  
l'absorption de l'onde par les forces visqueuses conduit à une élévation de température localement qui peut nécroser les tissus.
- la cavitation :  
les pressions négatives trop fortes peuvent induire de la cavitation qui déchire et détruit les cellules.

Il est donc important de maîtriser ces deux effets. Pour cela la Food and Drug Administration (FDA) américaine a mis en place plusieurs normes permettant de s'assurer que ces deux quantités physiques (pression et température) restent en dessous des seuils dangereux<sup>[86]</sup>.

- l'Ispta (Intensity spatial peak temporal average) évalue l'énergie moyenne déposée au foyer par la formule :

$$Ispta = \frac{P_0^2}{2\rho_0 c} \cdot \frac{\Delta t_{us}}{\Delta t_{pause} + \Delta t_{us}} \quad (2.17)$$

où  $P_0$  est la pression corrigée (dont on a corrigé l'absorption par les tissus biologiques d'environ 0.3 dB/cm/MHz),  $\rho_0$  la densité,  $c$  la célérité,  $\Delta t_{us}$  la durée d'application des ultrasons et  $\Delta t_{pause}$  la durée de repos sans focalisation.

Selon les normes FDA, l'Ispta doit rester inférieure à 720 mW/cm<sup>2</sup>. Cette norme est définie pour le cas de l'imagerie en mode continu (comme le Bmode ou le doppler) pour éviter que l'accumulation d'énergie au foyer ne se traduise par une élévation de température par effet cumulatif.

La pression mesurée au foyer pour une barrette classique (ATL L7-4) étant de 40 bars au foyer, on trouve une pression corrigée  $P_0$  de 22 bars, la durée de focalisation totale étant classiquement autour de 600μs (pour un cône de Mach constitué de 4 pushes de 150 μs chacun), on obtient ainsi une fréquence de répétition maximale de 9 Hz sans élévation de température.

Etant donné que dans la plupart des cas, on utilise simplement trois cônes pour former une image complète et on s'arrête là, on reste facilement en deçà des normes FDA. On voit tout de même que l'implémentation en mode continu de l'imagerie SSI est tout à fait possible dans la mesure où la fréquence de tirs (pour cette séquence particulière) reste inférieure à 9 Hz. Il est aussi à noter que l'on a considéré ici pour simplifier le calcul que l'ensemble des pushes était focalisé au même endroit ce qui n'est pas exact et correspond au pire des cas. Un calcul rigoureux devrait prendre en compte la localisation spatiale des différentes focalisations et la diffusion thermique. La valeur de l'énergie déposée serait alors plus faible que celle calculée ici car mieux répartie dans l'espace.

- la deuxième norme est l'index mécanique qui évalue le risque de cavitation par la formule :

$$MI = \frac{P_0}{\sqrt{f_0}} \quad (2.18)$$

La FDA recommande un index mécanique inférieur à 1.9. Il est généralement de l'ordre de 1.4 dans nos expériences avec une barrette ATL L7-4. La cavitation est donc impossible dans ces circonstances.

Bien qu'elles ne donnent pas accès au paramètre physique comme la température et correspondent seulement à des modèles simplifiés, ces normes permettent de se donner un point de repère quantifiable lors de la construction des séquences. Par la suite, elles sont recalculées et présentées pour chaque nouvelle application que ce soit l'imagerie du sein ou du foie, les mesures globales ou les mesures de dispersion sur le muscle ou le foie.

Le Supersonic Shear Imaging, en créant une onde plane, dans le plan d'imagerie, qui parcourt tout le milieu et est imagée en une seule fois, permet de réduire considérablement le temps total de focalisation dans le milieu pour générer une image complète.

## 2 Acquisition par imagerie ultrarapide

Après avoir généré l'onde de cisaillement *in situ*, il faut désormais l'observer pour pouvoir déduire les propriétés mécaniques du milieu de sa propagation.

Etant donné que la vitesse de propagation de l'onde de cisaillement varie généralement entre 1 et 20 m/s dans les tissus biologiques, cela implique, pour une zone d'imagerie de l'ordre de 4 cm, que l'onde de cisaillement traverse l'image en moins de 40 ms. Il s'agit donc d'un phénomène très rapide qu'il faut imager avec une excellente

---

voir Barnett and Kossoff<sup>[86]</sup>, 1998

résolution temporelle, ce qui n'est pas possible pour les échographes conventionnels. Pour ces derniers, l'onde de cisaillement est invisible puisque le temps qu'ils fassent une seconde image (toutes les 20 ms), l'onde a déjà traversé l'ensemble du milieu.

Il a donc été nécessaire de développer un mode d'imagerie capable de faire plusieurs milliers d'images par seconde pour suivre cette onde. Pour cela l'idée du Supersonic Shear Imaging est d'utiliser l'imagerie ultrarapide par onde plane, technique déjà utilisée au laboratoire Ondes et Acoustique sur le prototype précédent d'élastographie 2D<sup>[65]</sup>.

### L'imagerie onde plane

En imagerie échographique standard, le milieu est éclairé par plusieurs tirs ultrasonores focalisés successivement dans différentes zones de l'image (généralement ligne par ligne). Cela permet alors de concentrer l'énergie dans une zone précise ce qui a deux effets : une meilleure puissance et donc un rapport signal sur bruit meilleur et une meilleure discrimination de la zone imagée dès l'émission ce qui améliore la résolution et le contraste car tous les échos proviennent de la seule zone focale. Malheureusement cette technique implique de répéter l'étape de focalisation un grand nombre de fois pour pouvoir reconstruire une image complète.

L'imagerie onde plane se contente d'émettre une seule onde, plane, dans le milieu<sup>[28]</sup>. Tout le milieu est donc illuminé en une seule fois et dès que l'onde ultrasonore est transmise, l'échographe peut passer en mode réception pour enregistrer les premiers échos, cela permet donc un gain de temps important<sup>[87]</sup>.

Sans surprise, le mode onde plane se montre moins performant pour le contraste et la résolution latérale<sup>[69]</sup> (cf. figure 2.8). Avec uniquement une focalisation à la réception, on obtient une réponse impulsionnelle de diffraction correspondant latéralement à un sinus cardinal au lieu d'un sinus cardinal au carré si on avait une focalisation à l'émission et à la réception. La résolution latérale est ainsi légèrement dégradée (la largeur de la tâche focale est légèrement diminuée) et le contraste diminuée d'un facteur presque égal à deux (lobes à environ -35dB au lieu de -70dB) (cf. sinus cardinal et sinus cardinal au carré représentés figure 2.2).

Il n'en reste pas moins que, dans la plupart des cas, comme les longueurs d'onde de cisaillement générées sont beaucoup plus grandes que la résolution de l'image échographique obtenue, la perte de résolution n'influence pas beaucoup la qualité de l'estimation de mouvement.

Mais revenons à l'intérêt principal de cette technique : la rapidité. Construire une image ne nécessite donc que deux étapes, l'émission d'une onde plane, très brève, et la réception des échos. C'est cette dernière étape qui va limiter la cadence de répétition de l'imagerie. Elle doit permettre aux ultrasons de se rendre au fond de l'image et de revenir vers la barrette pour être enregistrés. Cela correspond donc à un temps  $\Delta t = 2 \cdot \frac{z}{c}$  où  $z$  est la profondeur de l'image et  $c$  la célérité des ultrasons, pour une image de 4cm de profondeur avec  $c=1500\text{m/s}$  cela correspond donc à un temps de réception de  $50\mu\text{s}$ , c'est à dire une cadence théorique d'imagerie de 20 KHz, on est donc bien loin des 50 Hz proposé par les échographes standards.

---

voir Sandrin et al. <sup>[65]</sup>, 2002

voir Shattuck et al. <sup>[28]</sup>, 1984

voir Lu <sup>[87]</sup>, 1997

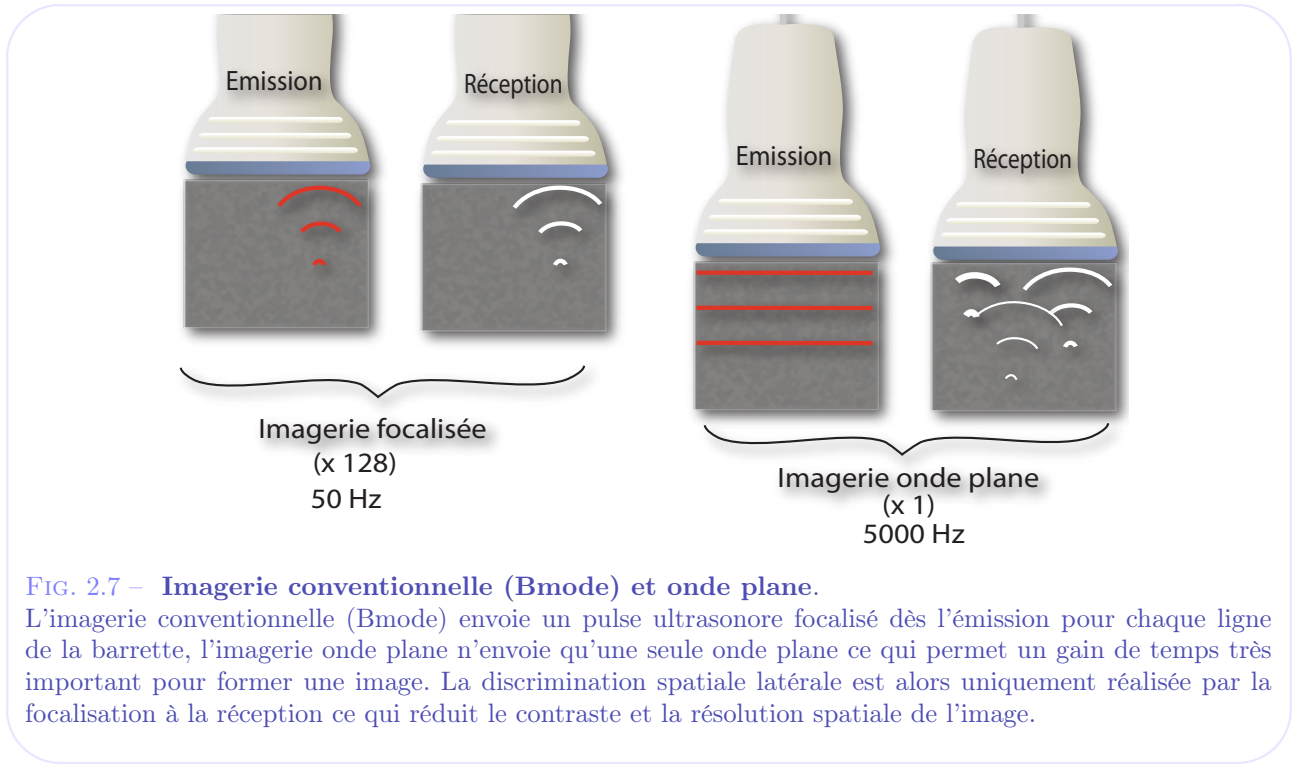


FIG. 2.7 – Imagerie conventionnelle (Bmode) et onde plane.

L'imagerie conventionnelle (Bmode) envoie un pulse ultrasonore focalisé dès l'émission pour chaque ligne de la barrette, l'imagerie onde plane n'envoie qu'une seule onde plane ce qui permet un gain de temps très important pour former une image. La discrimination spatiale latérale est alors uniquement réalisée par la focalisation à la réception ce qui réduit le contraste et la résolution spatiale de l'image.

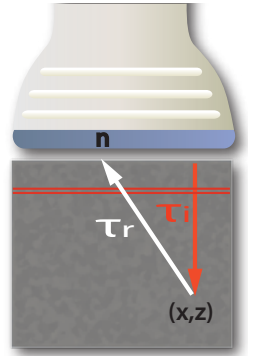
### Formation d'image

La formation d'image consiste à compenser les retards sur les signaux reçus pour chaque point de l'image. Le retard est constitué de :

- $\tau_i(x, z)$ , le temps de propagation entre l'émission du pulse et l'illumination du pixel  $(x, z)$  que l'on veut reconstruire.
- $\tau_r(x, z, n)$ , le temps de propagation de l'onde réfléchie entre le pixel  $(x, z)$  et le transducteur  $n$ .

Pour l'imagerie onde plane, le retard à compenser s'écrit simplement :

$$\tau(x, z, n) = \tau_i(x, z) + \tau_r(x, z) = \frac{z}{c} + \frac{\sqrt{(x - n)^2 + z^2}}{c} \quad (2.19)$$



Pour chaque pixel  $(x, z)$  de l'image, on calcule à l'aide de cette loi de retard les positions temporelles, pour chaque transducteur, des échos correspondants. On somme ensuite ces contributions pour former l'intensité du pixel  $(x, z)$  et estimer ainsi l'échogénéicité de ce pixel.

Comme la discrimination spatiale et en particulier latérale (présence du  $x$  dans les équations) n'a lieu qu'à la réception, la résolution latérale est légèrement dégradée comparativement au mode d'imagerie focalisée où elle a lieu dès l'émission par sélection de la voie centrale d'émission. Mais c'est surtout le contraste qui est détérioré par un facteur proche de 2 (cf. figure 2.8).

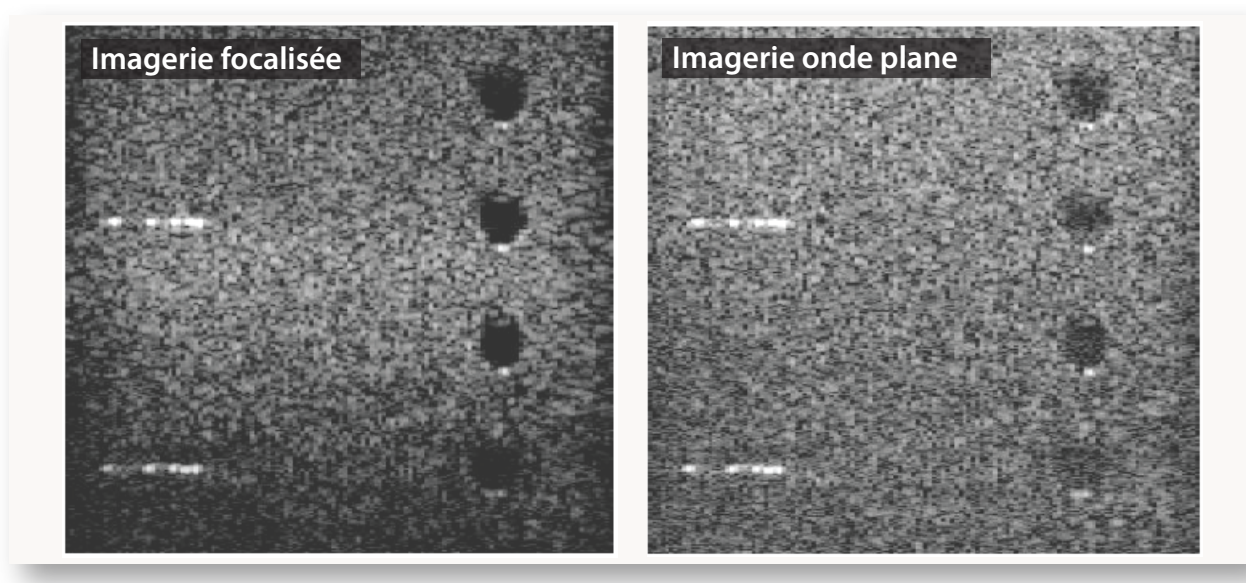


FIG. 2.8 – *Source : Bercoff 2004<sup>[69]</sup>*- Comparaison imagerie focalisée et onde plane.

L'imagerie focalisée a un meilleur contraste et une meilleure résolution latérale mais ne permet pas d'atteindre les cadences d'imagerie de l'onde plane. Fantôme de calibration Philips ATS550 avec une sonde Vermont à 4.3 MHz.

### Détection du mouvement

La dernière étape pour pouvoir suivre l'onde de cisaillement est de mesurer le déplacement du tissu à partir du film d'images ultrarapides. Pour cela, chaque image est découpée en fenêtres axialement que l'on compare d'une image à la suivante pour en mesurer le décalage temporel<sup>[88]</sup>. Cette technique appelée interférométrie speckle ultrasonore<sup>[64]</sup> permet d'estimer en chaque point de l'image la vitesse du speckle et de calculer un film du déplacement axial et donc de la vitesse axiale  $u_z(z, x, t)$ .

Comme le déplacement généré par pression de radiation est relativement faible (de l'ordre de quelques microns), on utilise non pas la corrélation de l'enveloppe du signal mais directement la corrélation des signaux ultrasonores non démodulés  $s(z, x, t)$ . Cela permet de mesurer des déplacements inférieurs à la longueur d'onde qui peuvent encore être améliorés par interpolation parabolique des fonctions de corrélation.

voir Loupas et al. <sup>[88]</sup>, 1995

voir Walker et al. <sup>[64]</sup>, 1993

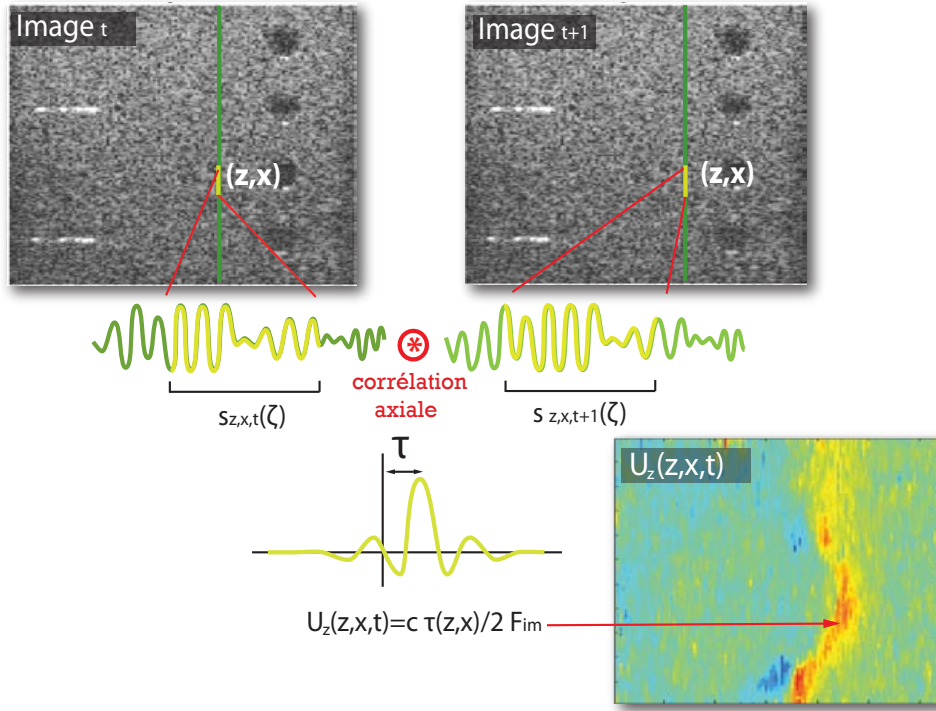


FIG. 2.9 – Calcul des déplacements axiaux par corrélation des signaux ultrasonores.

Le signal est découpé axialement en fenêtres de  $8\lambda$ , puis chaque fenêtre est corrélée avec l'image suivante. On peut ainsi reconstruire le champ de vitesse axiale  $u_z(z, x, t)$ .

Le calcul des déplacements axiaux par corrélations des signaux ultrasonores découpés en fenêtres s'écrit :

$$w_{z,x,t}(\zeta) = s(z + \zeta, x, t) \text{ avec } 0 < \zeta < 8\lambda$$

$$cor_{z,x,t}(\zeta) = w_{z,x,t}(\zeta) * w_{z,x,t+1}(\zeta)$$

$$\tau(z, x, t) = \max_{\zeta} (cor_{z,x,t}(\zeta)) \quad (2.20)$$

$$u_z(z, x, t) = \frac{\tau(z, x, t) * c}{2} * F_{imagerie}$$

Le calcul du maximum est affiné par interpolation parabolique, on obtient ainsi une valeur dont la précision est inférieure au pas d'échantillonnage temporel. La pertinence de cette interpolation est liée au niveau du rapport signal sur bruit.

Comme dans certains échographes, les signaux sont directement démodulés en IQ (in phase & quadrature demodulation), on utilise à ce moment là directement une mesure de phase entre les échantillons IQ :

$$s(z, x, t) = I(z, x, t) \cos(\omega z/c) + Q(z, x, t) \sin(\omega z/c)$$

$$\tau(z, x, t) = \frac{1}{\omega} \operatorname{atan}^{-1} \left( \frac{Q(t)I(t+1) + Q(t+1)I(t)}{I(t+1)I(t) + Q(t+1)Q(t)} \right) \quad (2.21)$$

$$u_z(z, x, t) = \frac{\tau(z, x, t) * c}{2} * F_{imagerie}$$

Lorsque l'on veut améliorer l'estimation du champ de vitesse axiale  $u_z(z, x, t)$ , on peut utiliser plusieurs illuminations en onde plane avec différents angles d'incidences (compound angulaire). Le moyennage des champs de vitesse obtenus permet d'améliorer la robustesse. Nous verrons en 2.C, comment cette technique d'imagerie compound permet d'améliorer nettement la qualité de la reconstruction lorsque l'on moyenne les acquisitions en mode cohérent sur les signaux ultrasonores et non en incohérent sur les champs de vitesse  $u_z$  [89].

Nous avons donc désormais accès au champ de vitesse du tissu et l'on peut ainsi voir se propager l'onde de cisaillement générée par la pression de radiation ultrasonore (cf. figure 2.6.b). Il reste donc désormais à déduire de cette propagation les paramètres viscoélastiques qui nous intéressent.

### 3 Inversion locale

La dernière étape pour le calcul de la carte d'élasticité est le problème inverse qui permet de retrouver le module de cisaillement à partir de l'observation du champ de vitesse  $u(z,x,t)$ . Ici on se base sur l'inversion locale de l'équation d'onde<sup>[65]</sup>.

#### Equation d'onde

On a vu en 1.A que l'équation d'onde de cisaillement en milieu localement homogène, isostrope et purement élastique s'écrit :

$$\rho \frac{\partial \vec{u}}{\partial t^2} - \mu \nabla^2 \vec{u} = 0 \quad (2.22)$$

où  $\vec{u}$  est le champ de vitesse du tissu où on a négligé les termes liés à l'onde de compression dont la vitesse est trois ordres de grandeur au dessus et qui a donc déjà disparu lorsque l'on fait nos images.

Ainsi, en particulier pour la composante  $z$  du champ, la seule que nous pouvons mesurer par corrélations axiales, on a :

$$\rho \frac{\partial u_z}{\partial t^2} - \mu \nabla^2 u_z = 0 \quad (2.23)$$

Si nous supposons désormais que la composante du laplacien selon l'axe hors plan ( $y$ ) que l'on ne peut pas mesurer est négligeable ( $\frac{\partial u_z}{\partial y^2} \ll \frac{\partial u_z}{\partial x^2} + \frac{\partial u_z}{\partial z^2}$ ), on peut simplifier l'équation 2.23 en :

$$\rho \frac{\partial u_z}{\partial t^2} - \mu \frac{\partial u_z}{\partial x^2} + \frac{\partial u_z}{\partial z^2} = 0 \quad (2.24)$$

On peut ainsi écrire l'expression du module de cisaillement  $\mu$  :

$$\mu(x, z) = \rho \frac{\frac{\partial u_z(x, z, t)}{\partial t^2}}{\frac{\partial u_z(x, z, t)}{\partial x^2} + \frac{\partial u_z(x, z, t)}{\partial z^2}}, \text{ pour tout } t \quad (2.25)$$

En considérant la bande de fréquence sur laquelle on a réellement du signal, on peut récrire l'équation précédente dans l'espace de Fourier :

$$\mu(x, z) = \rho \int_{\omega_0}^{\omega_1} \frac{\omega^2 U_z(x, z, \omega)}{\frac{\partial U_z(x, z, \omega)}{\partial x^2} + \frac{\partial U_z(x, z, \omega)}{\partial z^2}} d\omega \quad (2.26)$$

où  $U_z$  est la transformée de Fourier temporelle du champ de vitesse axial  $u_z$ . Le module d'Young  $E$  se calcule alors facilement :  $E = 3\mu$ . De la même façon, l'équation d'onde avec viscosité selon un modèle de Voigt permet l'écriture du problème inverse visqueux. La mesure de viscosité est alors associée à l'atténuation de l'onde lors de sa propagation<sup>[69]</sup>.

#### Résultats

Les résultats du problème inverse d'inversion locale sont présentés dans la figure suivante, on peut y voir la reconstruction des cartes d'élasticité sur un gel d'agar-gélatine à 5% possédant une inclusion plus dure au centre (gélatine à 8%) ainsi que sur les seins *in vivo* de volontaires âgées de 23 et 25 ans<sup>[69]</sup>.

---

voir Sandrin et al. <sup>[65]</sup>, 2002  
 voir Bercoff <sup>[69]</sup>, 2004  
 voir Bercoff <sup>[69]</sup>, 2004

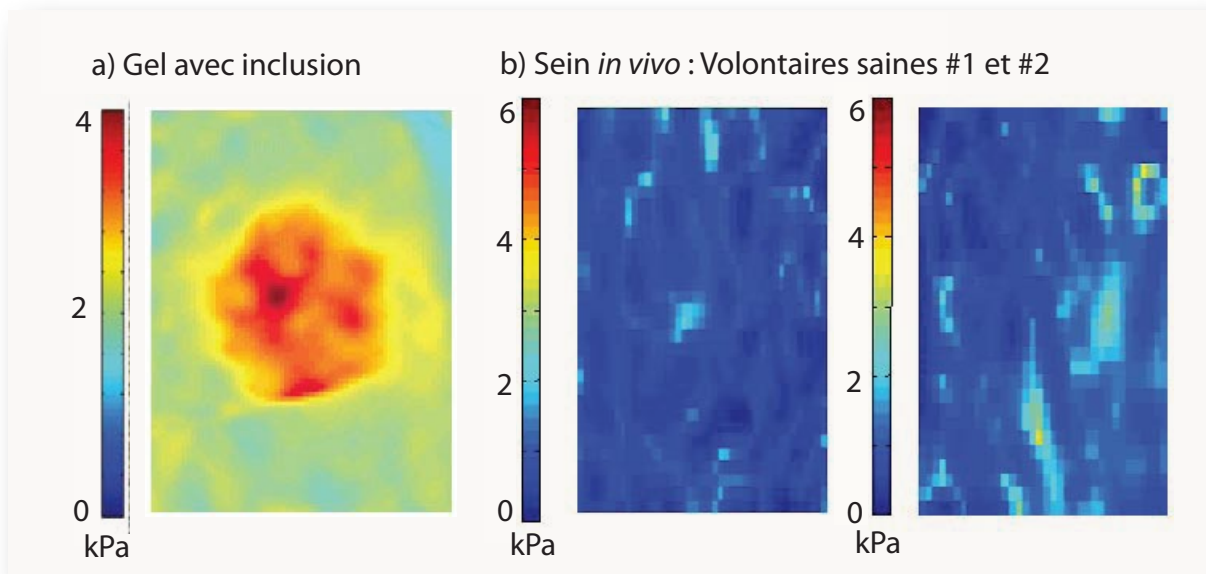


FIG. 2.10 – Source : Bercoff 2004<sup>[69]</sup>.- Cartes d'élasticité par inversion locale *in vitro* et *in vivo*.

a) Gel d'agar gélatine (5%) avec une inclusion plus dure au centre (8% de gélatine), l'inclusion est bien visible sur l'image. b) Images d'élasticité du sein *in vivo* sur deux volontaires de 23 et 25 ans. Le tissu apparaît homogène avec une élasticité peu élevée dans les deux cas.

### Limites

Si les cartes démontrent une bonne reconstruction sur des gels *in vitro* ou sur des seins homogènes, la plupart des cas *in vivo* restent encore difficiles à imager et les cartes sont très sensibles au bruit dans des conditions réelles. Le problème inverse local, utilisé jusqu'à présent consiste à inverser localement l'équation d'onde pour retrouver le module de cisaillement. Il fait intervenir une dérivée seconde temporelle et une dérivée seconde spatiale qui sont très sensibles au bruit. Le rapport de ces deux dérivées rend l'estimation encore plus instable et malgré les différents filtres testés pour stabiliser le problème, cette approche reste problématique pour la mesure d'élasticité *in vivo*.

Nous allons désormais étudier la méthode des temps de vol pour l'estimation de la vitesse locale de l'onde de cisaillement afin de tenter de stabiliser la reconstruction des cartes d'élasticité sur les données *in vivo*.

## B Vers l'imagerie *in vivo*

### 1 Nouveau problème inverse : le temps de vol

L'utilisation de la technique dans des conditions *in vivo* entraîne nécessairement son lot de difficultés et il est apparu rapidement qu'il serait nécessaire de développer de nouvelles méthodes d'inversion permettant de calculer la carte d'élasticité dans des conditions moins favorables que les expériences *in vitro*.

L'onde de cisaillement est pourtant bien visible et sa vitesse donne manifestement la bonne valeur d'élasticité. Ainsi une approche plus pragmatique a été développée, elle permet de retrouver la vitesse de propagation de l'onde de cisaillement localement par la mesure du temps de propagation ou temps de vol entre deux points voisins. Contrairement à l'inversion de l'équation d'onde, le temps de vol ne fait intervenir aucune dérivée temporelle ou spatiale mais est basé sur la corrélation de signaux, beaucoup plus robuste.

### Principe

Le Supersonic Shear Imaging génère une onde quasi plane dans le plan d'imagerie qui se propage selon la largeur de la barrette (perpendiculairement à l'axe ultrasonore). Il est ainsi possible de mesurer simplement un temps de propagation entre deux points le long de cette direction et d'en déduire la vitesse de l'onde de cisaillement et ainsi l'élasticité  $E = 3\rho c^2$ .



Le temps de vol est une façon simple et intuitive de retrouver le temps que parcourt l'onde de cisaillement entre deux points de l'espace. Bien que cette approche soit moins générale que celle de l'inversion de l'équation d'onde car elle nécessite une onde de cisaillement plane, elle offre une meilleure stabilité au bruit.

Le temps de vol est calculé par intercorrélation des vitesses axiales  $u_z$  de deux points espacés d'une distance  $dx$  (appelée distance de corrélation) et situés sur une même ligne horizontale (la direction de propagation de l'onde plane). Le maximum de la fonction d'intercorrélation permet d'obtenir le décalage temporel  $dt$  et la vitesse de propagation de l'onde de cisaillement est alors simplement estimée par  $c = \frac{dx}{dt}$ .

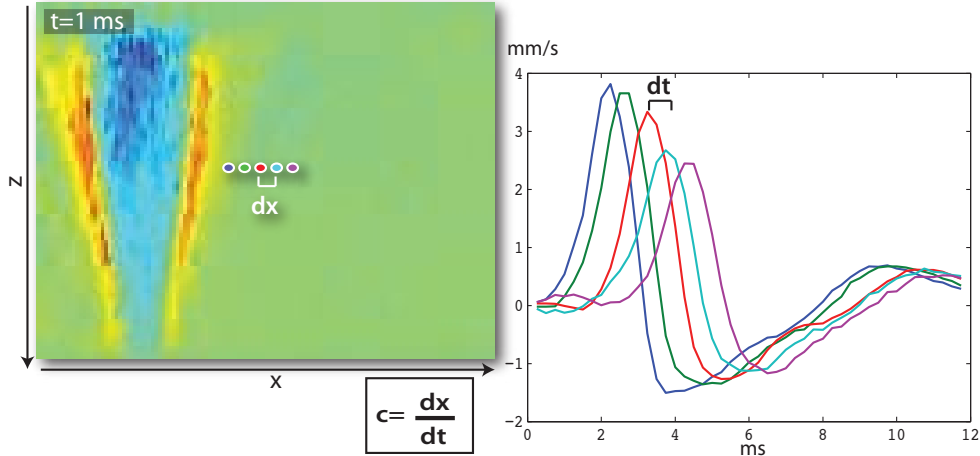


FIG. 2.11 – Principe de l'inversion par temps de vol.

Le décalage temporel  $dt$  entre deux points voisins d'une distance  $dx$  est estimé par intercorrélation ce qui permet d'estimer la vitesse de l'onde de cisaillement localement entre ces deux points.

### Temps de vol et vitesse de cisaillement

Pour pouvoir estimer correctement la vitesse de cisaillement du milieu à partir du temps de vol, on doit faire l'hypothèse d'une onde plane de cisaillement se propageant selon la largeur de l'image (axe  $x$ ).

Or, le cône de Mach génère une onde de type conique mais observée uniquement dans le plan d'imagerie de la sonde. Ainsi il est nécessaire de vérifier que la vitesse apparente mesurée par temps de vol de cette onde quasi plane correspond bien à la vitesse de cisaillement du milieu, c'est à dire celle que l'on mesurerait avec une onde plane parfaite se propageant selon l'axe  $x$ . Pour cela nous allons étudier plusieurs points :

- Linéarité de la phase avec la distance de propagation.

Contrairement à l'atténuation de l'onde très influencée par la diffraction de l'onde cylindrique, on montre en 4.B que la phase de l'onde de cisaillement générée se comporte comme celle d'une onde plane si l'on se place suffisamment loin de la source de cisaillement ( $x > 0.3\lambda$ ) (cf. figure 4.12). La mesure de phase et donc de la vitesse est donc identique pour une onde cylindrique observée dans un plan que celle d'une onde plane "parfaite".

- Directivité de l'onde.

On vérifie la directivité de l'onde générée par le cône de Mach en regardant les fréquences spatiales contenues dans le champ de déplacement  $u_z$ . Dans le cas d'un nombre de Mach élevé, les fréquences sont concentrées autour du vecteur d'onde  $k_x$  comme le montre la figure 2.12 sur un muscle *in vivo*. Pour un nombre de Mach plus faible, la directivité de l'onde est modifiée.



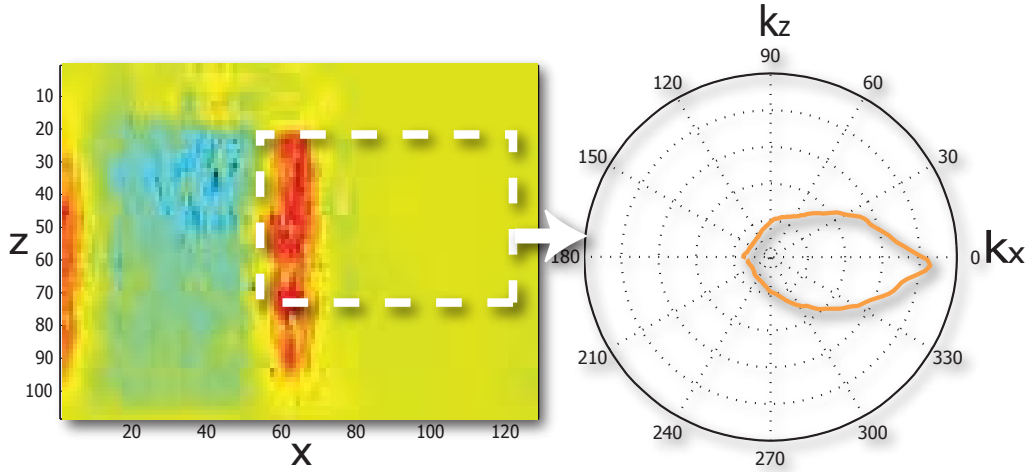


FIG. 2.12 – Directivité de l'onde plane générée dans un muscle *in vivo*.

Répartition angulaire de l'énergie de l'onde (moyenne temporelle de la transformée de Fourier spatiale du champ). L'énergie est concentrée suivant le vecteur  $k_x$ . Mesure réalisée *in vivo* sur le *biceps brachii* d'un volontaire sain.

- Direction de propagation selon l'axe  $x$ .

Considérant que l'onde se propage perpendiculairement aux arêtes du cône de Mach, il existe alors un angle  $\theta$  entre la direction de l'onde et l'axe  $x$  sauf pour nombre de Mach infini. Cet angle  $\theta$  du cône de Mach vaut alors  $\theta = \tan^{-1}(\frac{1}{M})$  où  $M$  est le nombre de Mach.

Ainsi, la vitesse de cisaillement réelle vaut  $c = \frac{dr}{dt}$  alors que la vitesse mesurée selon la direction  $x$  vaut :

$$c_x = \frac{dr_x}{dt} = \frac{dr}{dt \cdot \cos(\theta)} = \frac{c}{\cos(\theta)} = c \frac{1}{\cos(\tan^{-1}(\frac{1}{M}))} \quad (2.27)$$

Or avec des vitesses de source  $v_s = \frac{dz}{\Delta t_{push}}$  toujours supérieures à 30 m/s (pour  $d_z=5$  mm et  $\Delta t_{push}=150 \mu s$ ), cela se traduit par une surévaluation de la vitesse estimée  $c_x$  de moins de 5% pour une vitesse de cisaillement  $c$  du milieu inférieure à 10 m/s (cf. figure 2.13).

Pour un nombre de Mach faible, typiquement pour une vitesse de source de 10 m/s, il faut néanmoins corriger la vitesse mesurée par le facteur  $\frac{1}{\cos(\tan^{-1}(\frac{1}{M}))}$ . Utiliser un nombre de Mach faible peut néanmoins avoir un avantage lorsque l'on veut étudier l'anisotropie du milieu ou jouer sur la directivité de l'onde de cisaillement pour illuminer le milieu de façon différente.

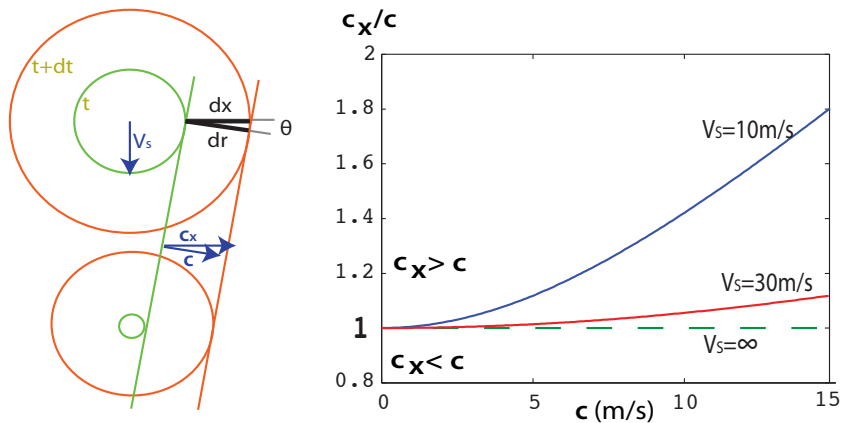


FIG. 2.13 – Cône de Mach et surévaluation de la vitesse estimée selon l'axe  $x$ .

Plus le nombre de Mach  $M$  est grand et plus la vitesse estimée  $c_x$  est proche de la vitesse de cisaillement du milieu  $c$ . Pour une vitesse de source  $V_s=30$  m/s, la surévaluation de la vitesse par le temps de vol est inférieure à 5% pour des vitesses réelles inférieures à 10 m/s. Pour une vitesse de source  $V_s=10$  m/s, il faut prendre en compte la directivité réelle de l'onde et corriger la vitesse mesurée.

On suppose aussi que la diffusion par les hétérogénéités et les réfractions et réflexions de l'onde de cisaillement sur les zones les plus dures seront négligeables. Ce n'est malheureusement pas toujours le cas puisque l'objectif

est aussi de se servir du contraste du module d'Young *in vivo*, meilleur que celui du module de compression et probablement plus adapté au diagnostic de pathologies. Il faut alors distinguer deux objectifs cliniques distincts :

- Une imagerie de contrastes forts d'élasticité pour la détection de lésions cancéreuses (comme sur le sein).
- Une imagerie quantitative précise sur une zone moins contrastée pour lier la valeur d'élasticité à un stade pathologique (comme sur le foie).

Comme le montre l'image de l'inclusion figure 2.16, le temps de vol permet tout de même l'imagerie de l'inclusion qui possède un bon contraste sans artefacts visibles ni sur la géométrie ni sur la valeur d'élasticité.

### Temps de vol et vitesse de groupe

Afin d'exprimer le lien entre la mesure par temps de vol et le module d'Young, on peut étudier la fonction d'intercorrélation de deux ondes séparées d'une distance  $dr$  dans le cas d'un modèle purement élastique puis dans le cas d'un modèle viscoélastique.

Sous un modèle purement élastique, le lien entre temps de vol et module d'Young est simple car il n'y a pas de dispersion de l'onde. La propagation est équivalente à une translation à la vitesse de phase  $v_{phi} = \sqrt{\frac{\mu}{\rho}}$  (on a vérifié que l'onde cylindrique se comporte comme une onde plane au niveau de la linéarité de la phase avec la distance). On peut donc écrire l'expression de l'onde en  $x$  et en  $x+dr$  :

$$u_z(x, t) = A_0(t) \text{ et } u_z(x + dr, t) = A_0(t) * \delta(t - \sqrt{\frac{\rho}{\mu}} dr)$$

La corrélation de  $u_z(x, t)$  avec  $u_z(x + dr, t)$  est alors maximale pour  $\tau = \sqrt{\frac{\rho}{\mu}} dr$ , ce qui donne pour la vitesse par temps de vol  $c_\tau$  :

$$c_\tau = \sqrt{\frac{\mu}{\rho}} \quad (2.28)$$

On peut ainsi remonter aisément au module d'Young  $\mu$  à partir de la vitesse estimée par temps de vol :

$$\mu = \rho c_\tau^2 \quad (2.29)$$

Dans le cas d'un modèle viscoélastique, plus proche de la complexité *in vivo*, la dérivation du module d'Young à partir du temps de vol est plus complexe car la viscosité entraîne de la dispersion. Ainsi la vitesse mesurée n'est pas rigoureusement liée au module d'Young car il faut prendre en compte la dispersion de l'onde ainsi que son spectre.

On peut néanmoins rapprocher la vitesse estimée par temps de vol à la vitesse de groupe comme le montre la simulation suivante :

On utilise les expressions de vitesse de phase et atténuation pour un modèle de Voigt visqueux (cf. équation 4.13) avec des paramètres proches de ceux mesurés *in vivo* (cf. figure 4.20),  $\mu_v = 1.5$  kPa et  $\eta_v = 1.5$  Pa.s., on peut modéliser la propagation d'une forme d'onde ayant un spectre  $A_0(\omega)$  et comparer vitesse de phase, vitesse de groupe (analytiques) et vitesse par temps de vol (numérique).

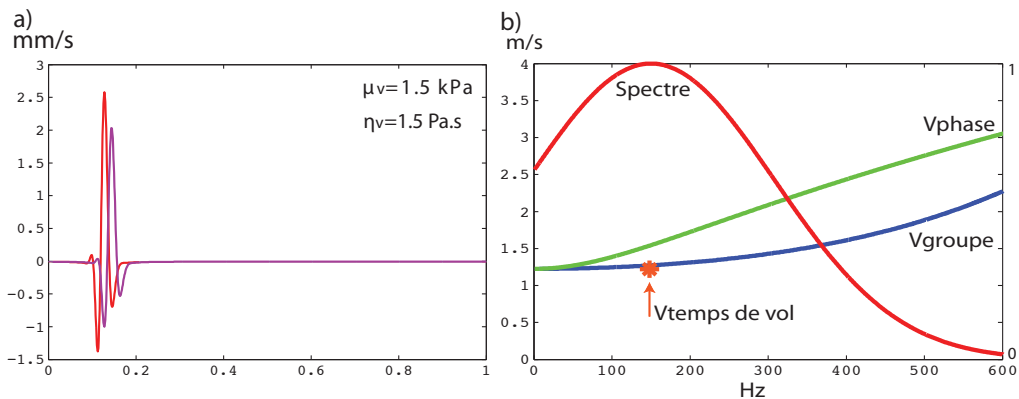


FIG. 2.14 – Temps de vol en milieu viscoélastique (simulation).

Les signaux sont reconstitués en utilisant les valeurs de vitesse de phase et d'atténuation calculés en 4/A (cf. équation 4.13) et en prenant  $\mu_v = 1.5$  kPa et  $\eta_v = 1.5$  Pa.s. a) Profils temporel de l'onde simulée b) Spectre, vitesses de phase et de groupe correspondant à cette simulation. La vitesse estimée par le temps de vol correspond approximativement à la vitesse de groupe au centre du spectre utilisé (150 Hz).

Pour plus d'informations concernant les modèles rhéologiques et la dispersion de l'onde de cisaillement se référer au chapitre 4.A Shear Wave Spectroscopy.

## Implémentation

Le calcul par temps de vol repose sur la minimisation au sens de la norme 2 (distance quadratique) de deux signaux de déplacement séparés d'une distance  $dr$  en les recalant temporellement par un retard  $dt$  :  $\min_{dt} (s_1(x, t) - s_2(x + dr, t + dt))^2$ .

Deux approches permettent ce calcul, l'intercorrélation et la minimisation par moindres carrés :

### – Intercorrélation

Chercher la valeur  $dt$  qui minimise l'écart quadratique entre les deux signaux revient à chercher la valeur qui annule la dérivée de l'écart quadratique ce qui revient alors à maximiser la corrélation.

Ainsi on corrèle deux à deux les points voisins d'une distance  $dr$ , on détermine la valeur  $dt$  qui maximise la fonction d'intercorrélation et une interpolation parabolique sur les voisins du maximum permet de retrouver des décalages temporels inférieurs au pas d'échantillonnage. On peut ensuite déterminer la vitesse de temps de vol par  $c_\tau = \frac{dr}{dt}$ .

Cette approche est facile à mettre en place et demande peu de calculs, elle peut être implémentée en temporel :

```
Pour chaque profondeur z ;
Pour chaque ligne x ;
  Cor(τ)=Somme( U(x-dx/2,z,t) * U(x+dx/2,z,t-τ) ) ;
  dt(x,z)=Maximum( Cor(t) ) ;
  dti(x,z)=InterpolationParabolique(dt(x,z)) ;
  C(x,z)=dx/dti(x,z) ;
```

ou dans l'espace de Fourier pour l'accélérer :

```
Pour chaque profondeur z ;
Pour chaque ligne x ;
  A(ω)=FFT( U(x-dx/2,z,t) ) ;
  B(ω)=FFT( U(x+dx/2,z,t) ) ;
  Cor(t)=iFFT( A(ω) * Conj(B(ω)) ) ;
  dt(x,z)=Maximum( Cor(t) ) ;
  dti(x,z)=InterpolationParabolique(dt(x,z)) ;
  C(x,z)=dx/dti(x,z) ;
```

### – Moindres carrés

Les moindres carrés sont basés sur la minimisation directe de l'écart quadratique :

```
Pour chaque profondeur z ;
Pour chaque ligne x ;
  s1(t) = U(x-dx,z,t);
  s2(t) = U(x+dx,z,t);
  sn1=s1/Maximum( s1 );
  sn2=s2/Maximum( s2 );

  Pour τ=-T/2 à T/2
    EQ(τ)= Somme( (sn1(t) - sn2(t+τ))^2 );

  dt(x,z)=Minimum( EQ(τ) ) ;
  dti(x,z)=InterpolationParabolique(dt(x,z)) ;
  C(x,z)=dx/dti(x,z) ;
```

L'interpolation parabolique consiste à faire passer une parabole d'équation  $y = ax^2 + bx + c$  par le maximum et ses deux plus proches voisins et à en déduire une valeur interpolée du maximum par  $x_M = -\frac{b}{2a}$ . Cela permet d'obtenir une précision inférieure au pas d'échantillonnage, la précision dépend alors du rapport signal à bruit de l'acquisition.

La robustesse de ces deux implémentations peut-être testée en modélisant plusieurs effets pouvant se produire lors de l'acquisition :

- propagation purement élastique (cas idéal)
- propagation en milieu visqueux
- mouvement parasite basse fréquence (respiration par exemple)
- signal tronqué à l'origine (premières images inutilisables par aveuglement de la sonde suite au "push")
- Bruit (multiplicatif et additif)

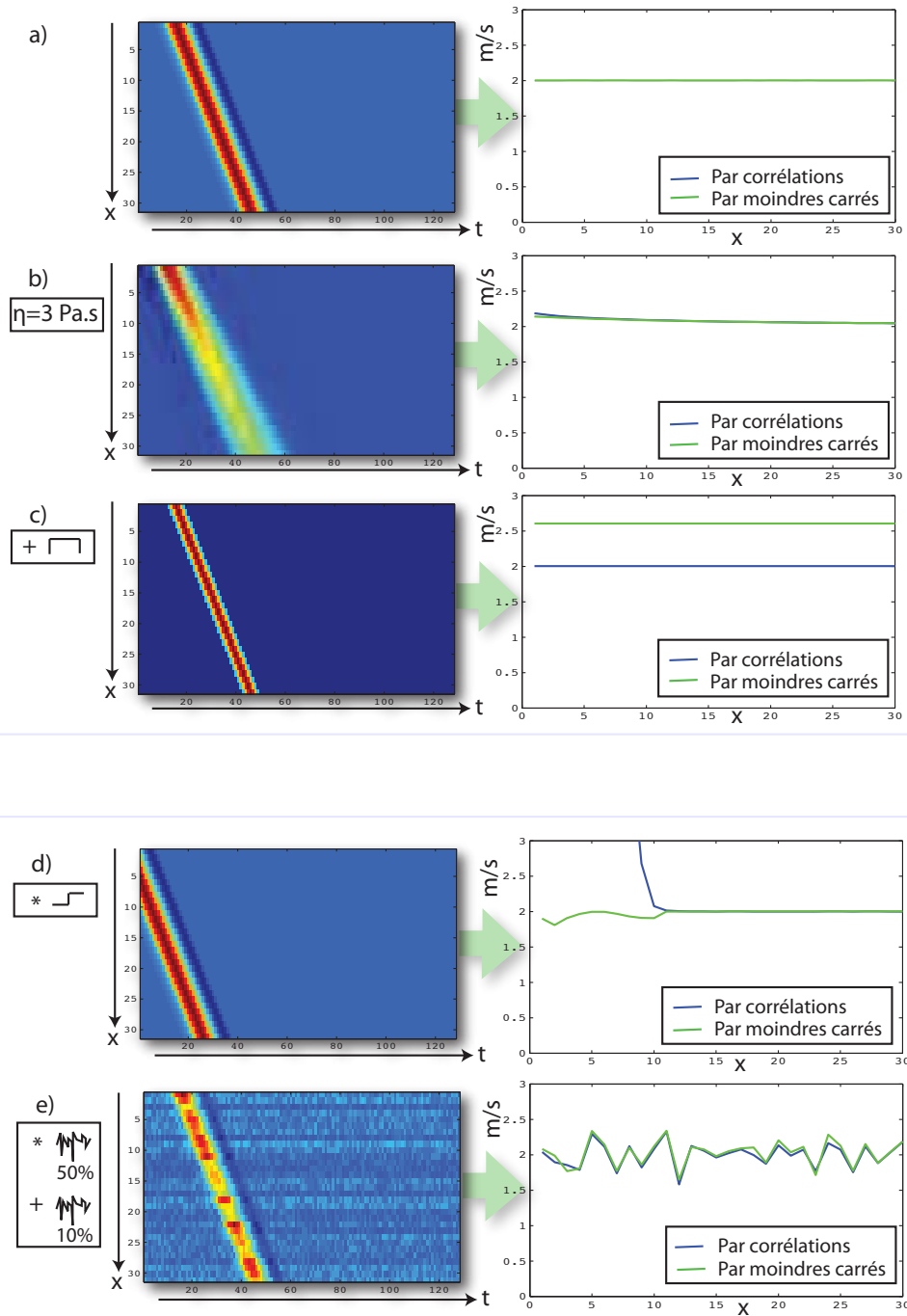


FIG. 2.15 – Comparaison des algorithmes de corrélation et moindres carrés.

On compare les algorithmes de corrélations et moindres carrés pour des données simulées ( $c=2\text{m/s}$ ) :

a) Propagation idéale : résultats identiques et corrects (courbes superposées). b) Viscosité  $\eta=3\text{ Pa.s}$ ,  $\mu=4\text{ KPa}$ . c) Mouvement général additionnel : l'algorithme des moindres carrés présente un biais important. d) Premières images aveuglées (profil non reconstruit) : la corrélation présente un biais. e) Bruit multiplicatif (50%) et additif (10%) : Comportement semblable.

Dans la pratique, on utilise principalement le temps de vol estimé par la méthode des corrélations, car il est moins sensible aux mouvements parasites du milieu. Pour éviter le biais lié à un signal tronqué à l'origine (cas d) figure 2.15), on rejette géométriquement tous les points trop proches de la zone de poussée et qui présentent ainsi un signal non nul à l'origine. Physiquement, chercher à reconstruire ces points revient à violer l'hypothèse d'une équation d'onde de cisaillement sans sources dans cette zone.

De plus, avant le calcul par temps de vol, les signaux sont filtrés temporellement avec un filtre passe-bas de Butterworth qui coupe autour de 300 Hz *in vivo* (voire autour de 1500 Hz pour certaines applications vasculaires ou ophtalmologiques), permettant ainsi d'éliminer le bruit haute fréquence.

### Comparaison avec l'inversion locale

A titre d'exemple voici quelques images de comparaison entre l'inversion locale et le temps de vol.

La figure 2.16 montre la reconstruction d'une inclusion *in vitro* par inversion locale et temps de vol.

L'image par temps de vol offre une résolution meilleure et des zones plus homogènes. On remarque aussi que les zones dans le cône de Mach, où le signal n'est pas nul à l'origine, donnent effectivement des valeurs erronées et trop élevées comme illustré précédemment 2.15.

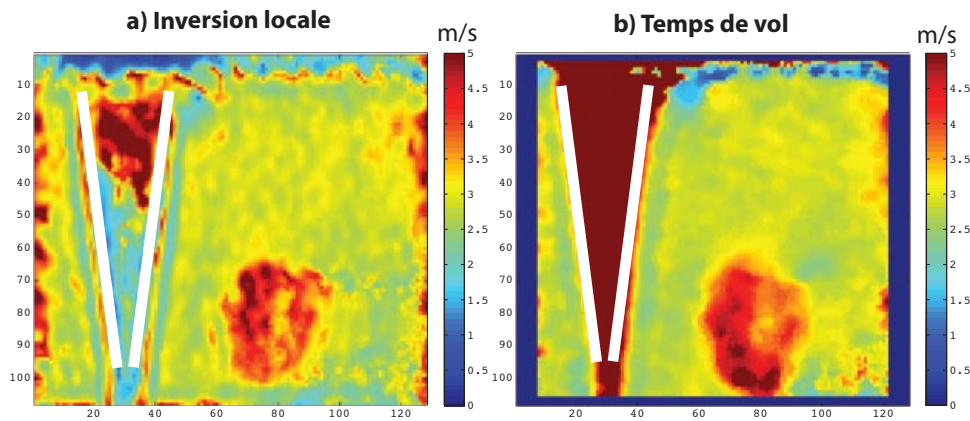


FIG. 2.16 – Inversion locale et temps de vol sur un gel avec inclusion.

a) Image par Inversion locale. b) Image par temps de vol (méthode des corrélations).  
Les deux images font apparaître l'inclusion plus dure au centre de l'image.

Sur un muscle *in vivo* se contractant, on remarque que les valeurs moyennes de vitesse de cisaillement (et donc d'élasticité) sont quasiment identiques pour les deux problèmes inverses. Les images par inversion locale nécessitent cependant un filtrage spatial très important pour arriver à inverser correctement l'équation d'onde, en conséquence, on perd même toute notion de localité. A l'inverse le temps de vol conserve une bonne résolution spatiale, pour preuve, seuls les points où l'onde de cisaillement s'est effectivement propagée peuvent être reconstruits.

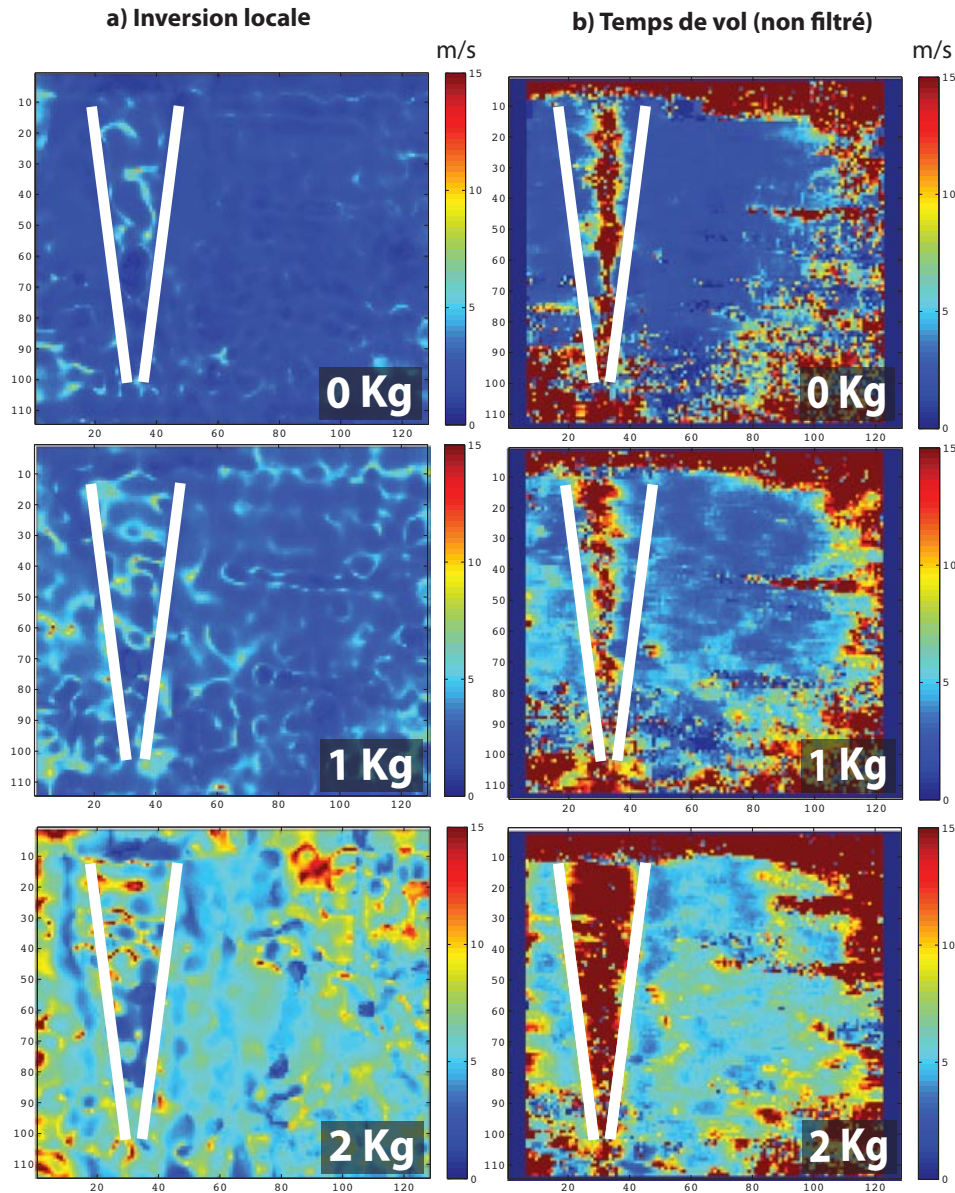


FIG. 2.17 – Inversion locale et temps de vol sur un muscle *in vivo* se contractant.

a) Image par Inversion locale. b) Image par temps de vol (méthode des corrélations).

Les valeurs moyennes sont similaires mais les images par temps de vol sont plus locales et respectent les zones où le signal est effectivement absent (dans le cône et sur les bords de l'image), l'inversion locale repose sur un filtrage spatial important qui réduit énormément la résolution de l'image (on ne distingue même plus les zones où pourtant aucune onde ne s'est propagée). Par ailleurs, on observe bien l'augmentation de la vitesse de cisaillement (et donc de l'élasticité) avec le niveau de contraction du muscle (plus de détails au chapitre 4.C)

### Résolution d'imagerie

La résolution spatiale de l'image par temps de vol dépend de la distance de corrélation  $dx$  choisie pour l'intercorrélation des signaux : plus cette distance  $dx$  est faible et plus la résolution de l'image latérale est élevée. En revanche, avec la diminution du pas  $dx$ , le signal sur bruit diminue. En effet on essaye alors de corrélérer des signaux très proches spatialement et donc très rapprochés temporellement. L'erreur relative sur le retard  $d\tau$  augmente donc car l'erreur faite sur  $d\tau$  est toujours la même alors que  $d\tau$  diminue. Il convient donc de choisir une distance de corrélation  $dx$  permettant de conserver une bonne résolution tout en prenant en compte le signal sur bruit de l'expérience. C'est une difficulté de l'algorithme à prendre en compte et à paramétrer. La figure 2.18 montre l'évolution des cartes d'élasticité et de l'écart-type correspondant à 10 acquisitions successives lorsqu'on modifie cette distance de corrélation  $dx$ .



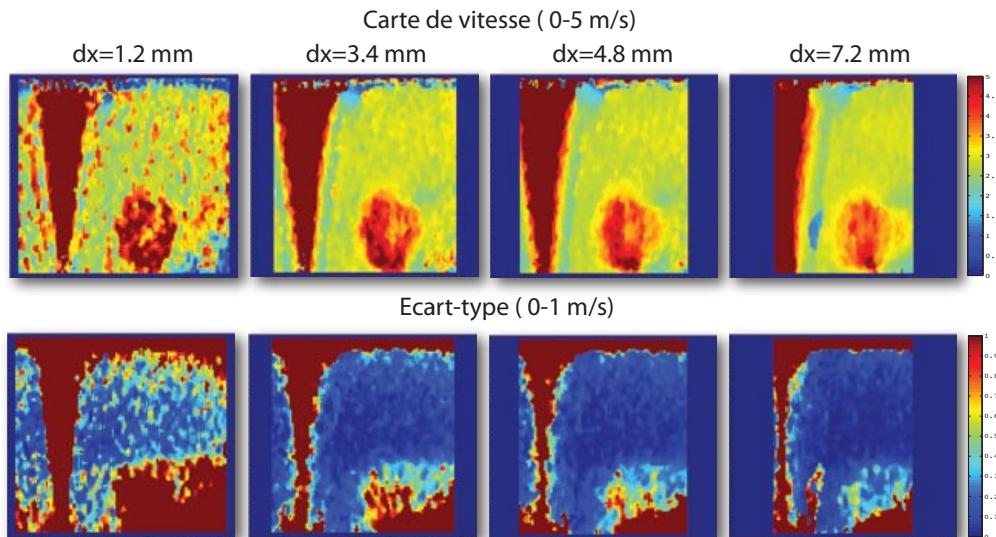


FIG. 2.18 – Résolution vs. écart-type pour le temps de vol.

Plus la distance de corrélation  $dx$  augmente, plus la résolution diminue et plus l'écart-type diminue. Ce dernier est calculé sur la répétition de 10 acquisitions successives pour illustrer la stabilité de la reconstruction.

En règle générale, la distance de corrélation est fixée à 10 longueurs d'onde ultrasonore (typiquement 3 mm pour une sonde d'imagerie conventionnelle travaillant à 5 MHz), cette valeur permet de garder une bonne résolution spatiale et un signal sur bruit correct.

## 2 La reconstruction d'une image

Le temps de vol permet de reconstruire une carte de vitesse partout où l'onde de cisaillement s'est propagée. Ainsi, dans la zone de push, aucune onde de cisaillement ne se propage et il est donc impossible de retrouver les valeurs de l'élasticité dans cette zone. Pour pouvoir reconstruire une image complète du milieu, il faut donc générer un second cône de Mach, voire un troisième à côté pour "illuminer" complètement la zone d'imagerie.

### L'imagerie "multizones"

Ce mode, appelé "multizones", permet de générer plusieurs cônes de Mach de façon consécutive et de filmer successivement la propagation des ondes de cisaillement. Classiquement, trois cônes de Mach sont utilisés, situés aux transducteurs 32, 64 et 96 et suffisent à reconstruire la totalité de l'image.

Dans la pratique, chaque "push" est suivi d'une séquence d'imagerie ultrarapide et tous les pushes sont enchaînés automatiquement en quelques millisecondes. La séquence "multizones" est de ce fait aussi simple à utiliser qu'une séquence simple.

Au lieu d'acquérir un seul film de l'onde de cisaillement, nous obtenons donc désormais trois films. De chaque film, l'algorithme du temps de vol permet de reconstruire un morceau de la carte d'élasticité comme illustré sur la figure 2.19.

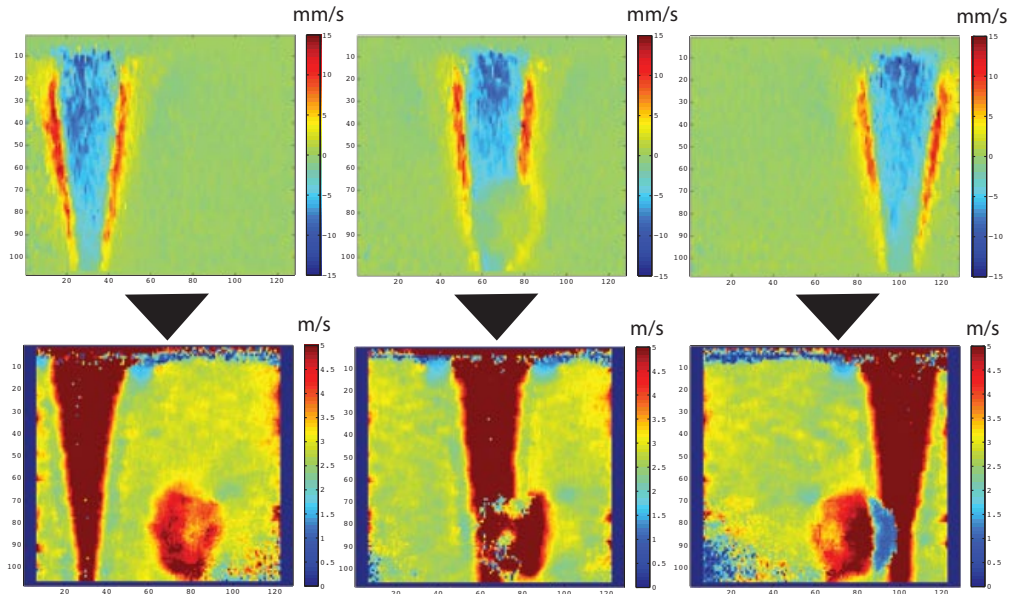


FIG. 2.19 – Le multizones pour la formation d'une image complète.

Le multizones permet d'illuminer la totalité de l'image. La recombinaison des images permet ensuite la formation d'une image complète.

Pour obtenir une image finale complète du milieu, il faut désormais recoller ces cartes en fonction des zones reconstruites, c'est le processus de recombinaison.

Il existe deux types de recombinaison, la recombinaison géométrique qui recolle l'image par morceaux et la recombinaison pondérée qui utilise un critère de qualité comme pondération locale.

### Recombinaison géométrique

La recombinaison géométrique consiste à évaluer géométriquement les zones qui peuvent être reconstruites à partir de chaque film de cisaillement puis à recoller les morceaux.

C'est une méthode intuitive, facile à implémenter, rapide mais qui produit des images où l'effet de collage est visible. L'estimation de vitesse étant légèrement différente d'une carte à l'autre, le découpage et recollage bruts crée un effet de "patchwork" sur l'image.

Cela est illustré figure 2.20, les masques géométriques tiennent compte de la position du cône de Mach et d'une distance maximum au delà de laquelle l'onde de cisaillement est trop faible pour être exploitée.



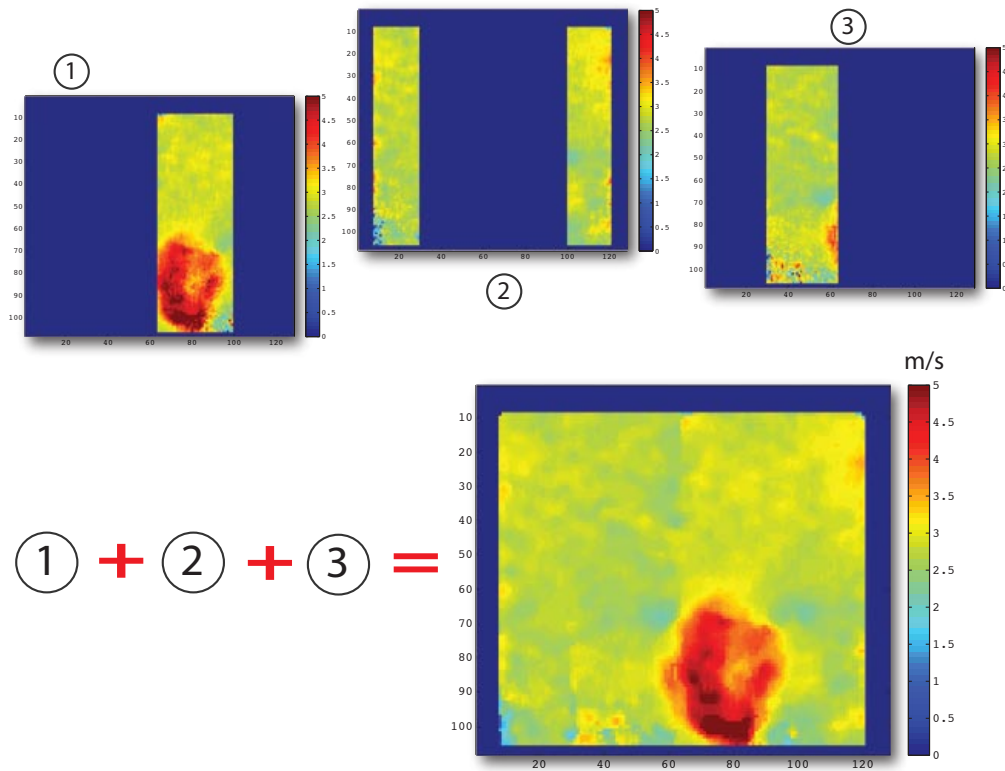


FIG. 2.20 – **Recombinaison géométrique.**

Il est possible de reformer une carte complète de la vitesse de cisaillement en découpant chacune des cartes obtenues par "multizones". Cette approche marche bien sur les gels *in vitro* mais ne tient pas compte de la qualité de l'estimation point par point.

### Recombinaison pondérée

Cette approche mélange information géométrique et information de qualité.

Le critère de qualité permet d'estimer si la valeur donnée par l'algorithme du temps de vol est fiable. Pour cela, il se base d'abord sur la présence ou non d'onde de cisaillement, sur la qualité de la corrélation entre les deux points servant à calculer le temps de vol, en dernier lieu la valeur de la vitesse doit être raisonnable et correspondre au bon sens de propagation.

Malheureusement, ce critère de qualité ne permet pas de supprimer complètement la zone dans le cône de Mach car il existe un déplacement important dans cette zone et les signaux sont très bien corrélés bien qu'aucune onde de cisaillement ne se soit propagée. Pour supprimer cette zone, un masque géométrique est utilisé qui épouse parfaitement la forme du cône de mach et permet de supprimer toutes les valeurs dans cette zone de la pondération finale.

On calcule le critère de qualité  $Q$  par la démarche suivante :

- Choix du seuil de corrélation minimale en dessous duquel les points sont rejetés.
- Renormalisation des coefficients de corrélation des points restant entre 0 et 1.
- Calcul du masque géométrique sur le cône de Mach.
- $Q$ , le critère de qualité est alors défini comme les valeurs de corrélation normalisées auxquelles on a supprimé les points dans le cône de Mach.

La recombinaison pondérée par le critère de qualité  $Q$  et les cartes d'élasticité reconstruites sont représentés *in vitro* figure 2.21 et sur un muscle *in vivo* figure 2.22.

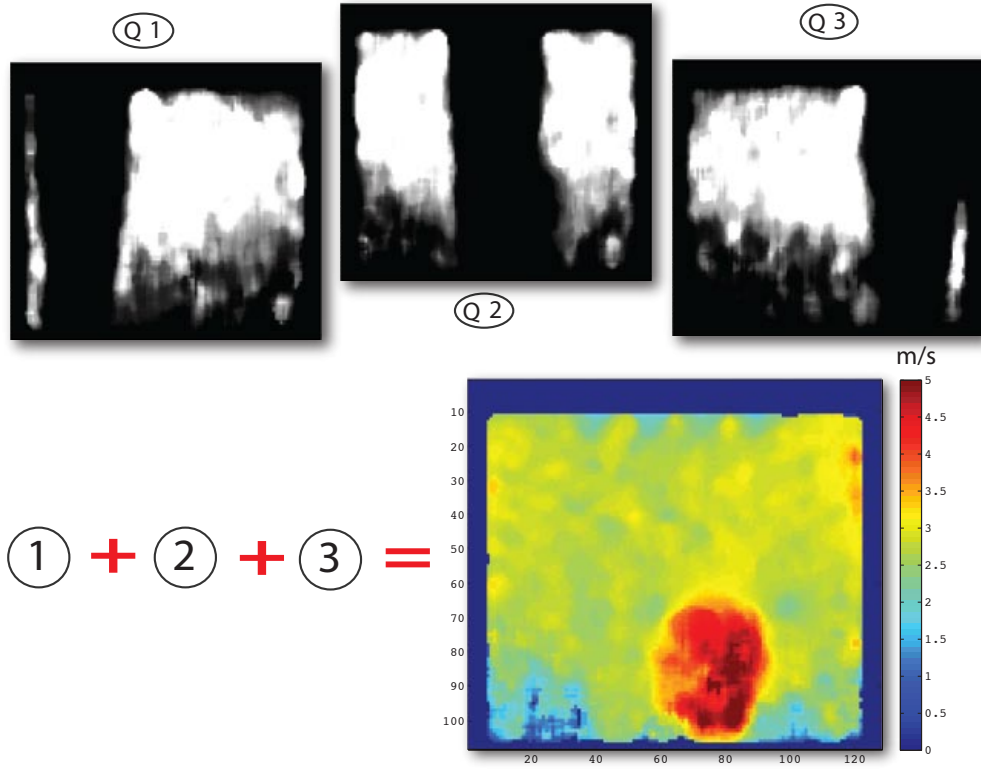


FIG. 2.21 – **Recombinaison pondérée.**

Le critère de qualité  $Q$  est utilisé comme pondération sur les différentes cartes pour la reconstruction. Son calcul tient compte en prenant le coefficient de corrélation du temps de vol et un masque géométrique.

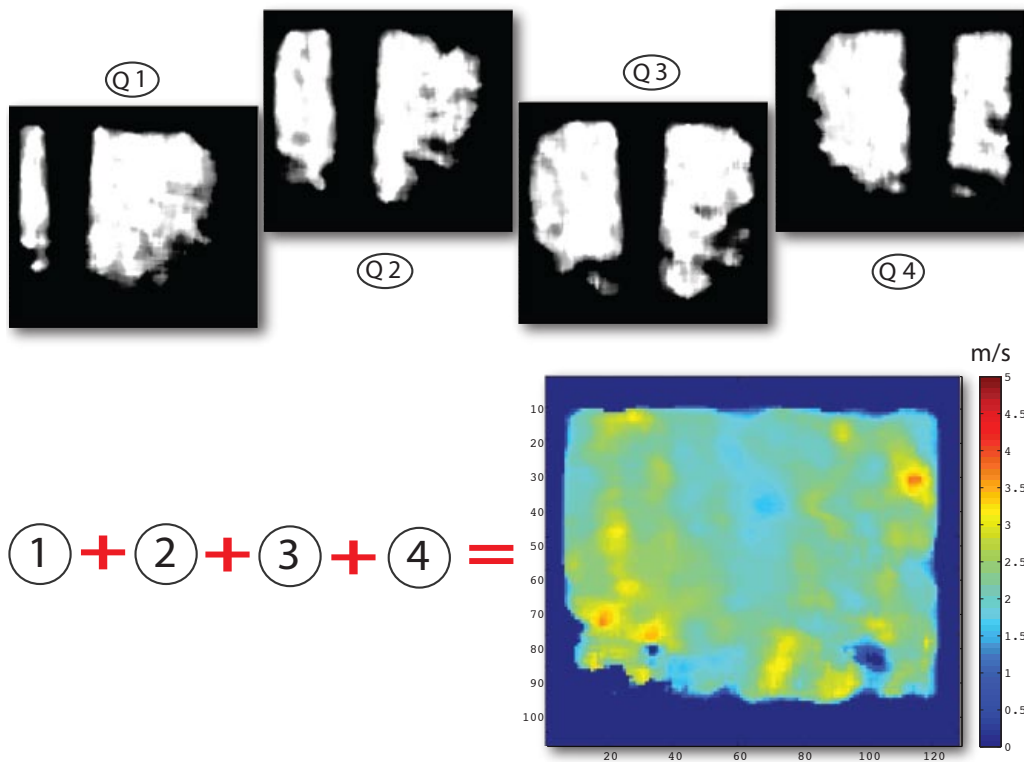


FIG. 2.22 – **Recombinaison pondérée sur un muscle *in vivo*.**

Là aussi, l'utilisation du critère de qualité  $Q$  comme pondération permet la reconstruction de l'image complète à partir de 4 pushes successifs.

La recombinaison pondérée permet d'éviter automatiquement les points instables tout en formant une approche plus souple.

Par la suite, on emploie la méthode de recombinaison pondérée pour la formation d'image complète.

### 3 Stratégies d'estimation

Pour aller plus loin, on peut définir d'autres stratégies d'estimation en fonction de l'application spécifique visée. Pour cela, on va définir un cadre plus général qui permet de voir chaque estimation par temps de vol comme un sous ensemble d'une matrice des temps de vol plus générale et constituée des corrélations temporelles de tous les couples de points possibles.

#### Matrice des temps de vol

Pour une profondeur  $z$  donnée, on peut corrélérer tous les couples de signaux  $u(z, x_1, t)$  et  $u(z, x_2, t)$  pour tous les couples de points  $(x_1, x_2)$  sur une même ligne de propagation. La valeur  $\tau(x_i, x_j)$  du temps de vol calculée par le maximum de la fonction d'intercorrélation entre ces points permet de construire une matrice des temps de vol  $T(i, j)$  à chaque profondeur  $z$ .

Cette matrice est théoriquement une matrice de distance avec  $\tau(x_1, x_2) = \tau(x_1, x_3) + \tau(x_3, x_2)$  pour tout point intermédiaire  $x_3$  et antisymétrique par construction. En effet la corrélation est un opérateur commutatif et antisymétrique et les maxima valent alors  $\tau(x_1, x_2) = -\tau(x_2, x_1)$ .

La relation de distance n'est pourtant pas vérifiée dans les cas réels bruités. Ainsi l'estimation de la vitesse de cisaillement en un point  $x_0$  dépend du couple de points considérés  $x_0 - dx/2$  et  $x_0 + dx/2$  (et donc de la distance de corrélation  $dx$ ). Cette observation est vraie évidemment en milieu hétérogène où cela correspond à modifier la résolution de l'image mais aussi en milieu homogène. En effet, le calcul du maximum par interpolation parabolique est une opération fortement non linéaire par rapport au bruit et celui-ci ne vérifie alors plus la relation de distance.

Au final, on a donc pour une même estimation de décalage temporel et en fonction du nombre d'intermédiaires pour le calcul :

$$\left\{ \begin{array}{ll} \tau(x_0 - dx/2, x_0 + dx/2) & \neq \tau(x_0 - dx/3, x_0) + \tau(x_0, x_0 + dx/3) \\ & \neq \tau(x_0 - dx/2, x_0 - dx/4) + \tau(x_0 - dx/4, x_0) + \tau(x_0, x_0 + dx/4) + \dots \\ & \dots + \tau(x_0 + dx/4, x_0 + dx/2) \\ & \neq \dots \end{array} \right. \quad (2.30)$$

En conséquence, il peut être intéressant, pour permettre des estimations plus robustes, d'étudier différentes stratégies d'estimation en fonction des distances de corrélation ( $dx/2, dx/3, dx/4\dots$ ).

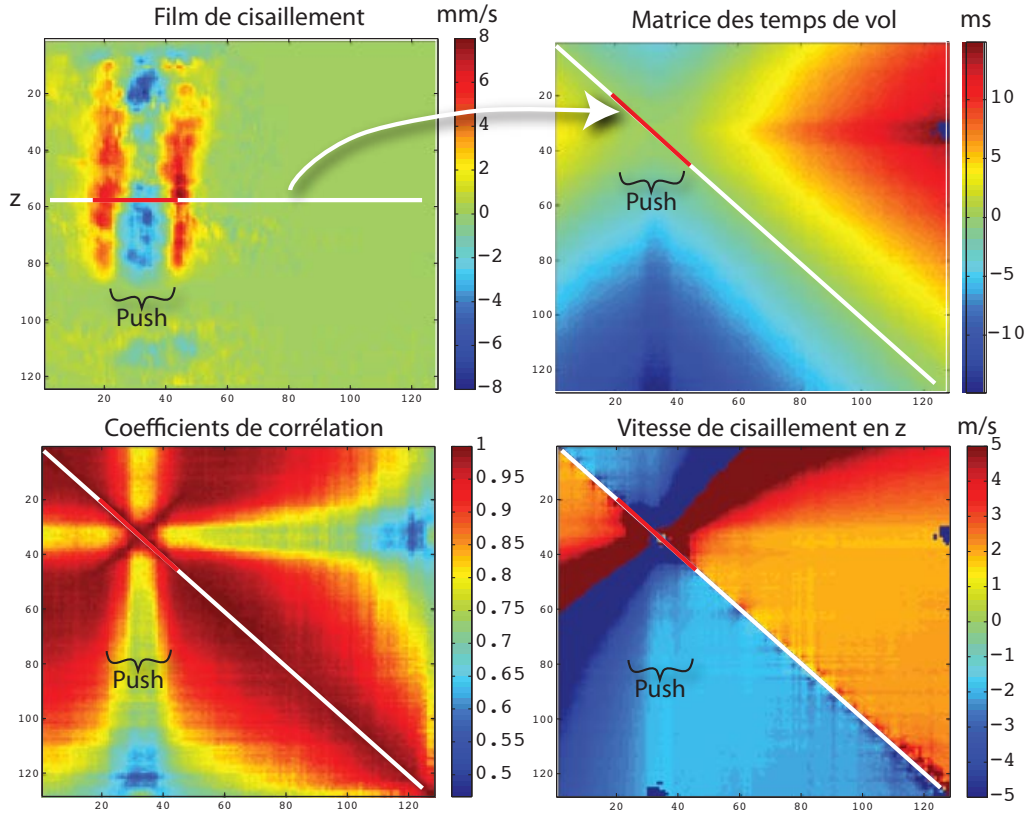


FIG. 2.23 – Construction de la matrice des temps de vol sur un muscle *in vivo*.

On sélectionne une ligne  $z$  puis on corrèle deux à deux tous les couples  $(i,j)$  de la ligne selon  $x$ , valeurs que l'on place dans une matrice  $T(i,j)$ . En normalisant par la distance on retrouve la vitesse de cisaillement estimée à partir de chaque couple  $(i,j)$  possible de la ligne. Les coefficients de corrélation sont aussi représentés : ils sont plus forts lorsque les points sont voisins (proche de la diagonale) que lorsque les points sont éloignés (proche des coins de la matrice).

La matrice de temps de vol offre un cadre général pour la visualisation des différentes stratégies d'estimation. Les différentes applications du temps de vol (formation d'une image ou valeur globale d'élasticité) peuvent y être représentées comme des sous ensembles, utilisant plus ou moins de couples de points différents pour une même estimation. Comme les mesures pour différentes distances de corrélation  $dr$  donnent des mesures quasi indépendantes, on peut les utiliser pour améliorer l'estimation de la vitesse de cisaillement. Le calcul explicite de la matrice n'est pas nécessaire mais permet de mieux comprendre le lien entre ces différentes estimations.

### Stabilité au bruit

Afin d'estimer la stabilité au bruit de cette matrice, on répète 20 fois une acquisition sur un muscle *in vivo*. L'étude de l'écart-type en fonction des corrélations des couples  $(i,j)$  montre que l'écart-type sur le temps de vol augmente avec la distance de corrélation. En revanche l'écart-type sur la vitesse est plus grande lorsque les points corrélés sont proches.

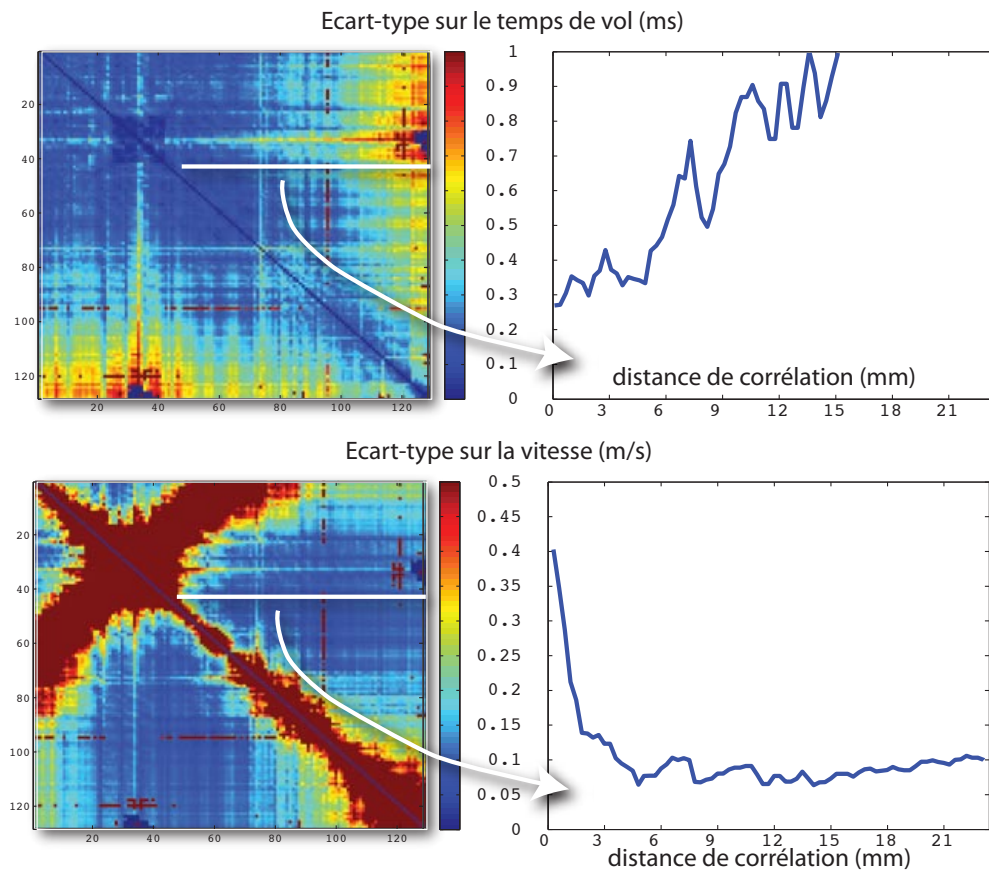


FIG. 2.24 – Ecart-type de la matrice des temps de vol sur un muscle *in vivo*.

L'écart-type sur le temps de vol augmente linéairement avec la distance de corrélation à cause de la perte de corrélation liée à la propagation non idéale (diffraction, viscosité). Par propagation des erreurs, l'écart-type sur la vitesse est plus fort pour des points proches les uns des autres. On peut noter la proximité de la matrice d'écart-type sur le temps de vol avec celle des coefficients de corrélation présentée figure 2.23. L'écart-type est calculé sur 20 réalisations successives.

Comme évoqué précédemment, les mesures de temps de vol ne sont pas liées entre elles comme elles devraient l'être dans une matrice de distance idéale, on peut ainsi diminuer la variance de l'estimation en choisissant différentes distances de corrélation pour calculer une même valeur.

### L'imagerie par temps de vol

Elle consiste à prendre la valeur en  $(x-dx/2, x+dx/2)$  de la matrice de temps de vol correspondante pour chaque profondeur  $z$  comme valeur du pixel  $(x, z)$  de l'image finale. C'est l'approche décrite précédemment avec une résolution  $dx$ . C'est cette méthode que l'on utilise pour l'imagerie par la suite avec pour  $dx$  une dizaine de longueurs d'onde ultrasonore (une dizaine de points).

On obtient une estimation de temps de vol par pixel.

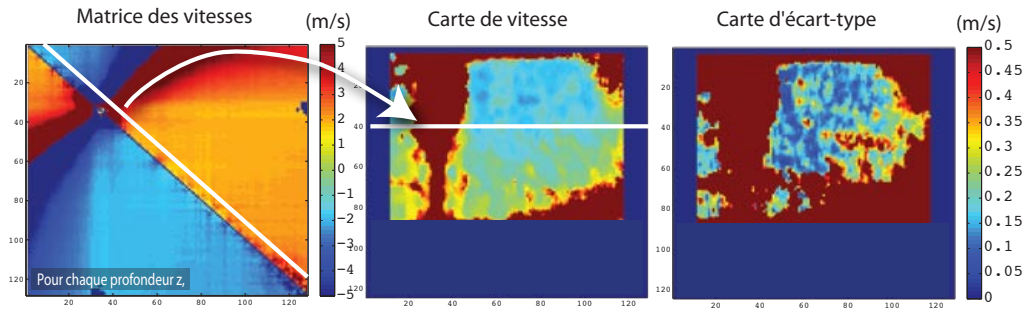


FIG. 2.25 – Imagerie par matrice des temps de vol (muscle *in vivo*).

Former une image à la résolution dr revient à prélever à chaque profondeur  $z$ , la diagonale de la matrice décalée de la distance  $dx$ .

### L'imagerie multiéchelle

Elle consiste à utiliser toutes les valeurs dans un triangle de côté  $dr$  et centré en  $(x, x)$  (milieu de l'hypothénuse). La distance maximum de corrélation (et donc la résolution) est toujours  $dr$  mais on utilise aussi toutes les sous paires pour l'estimation. Ainsi si l'un des points est mauvais le reste des couples peuvent permettre d'estimer quand même une valeur correcte. Cette approche permet de résister à de fortes décorrélations bien qu'elle soit un peu plus coûteuse en temps de calcul.

On obtient environ 7 estimations de temps de vol par pixel.

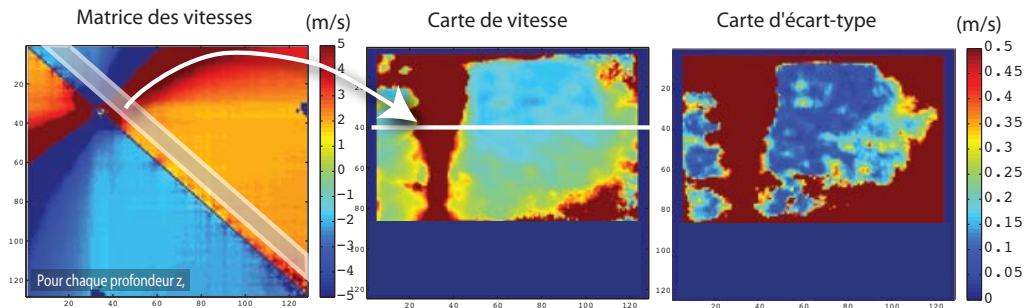


FIG. 2.26 – Imagerie multiéchelle par matrice des temps de vol (muscle *in vivo*).

On utilise ici plusieurs distances de corrélation pour former l'image ce qui conduit à d'avantage d'estimations du temps de vol. On a alors un écart-type plus bas (calculé sur 20 acquisitions) ainsi qu'une image globalement plus propre comparativement à la figure 2.25.

### Estimation globale dans une région d'intérêt

Lorsqu'on considère le milieu homogène et que l'on ne veut, par conséquent, qu'une seule estimation de vitesse de cisaillement mais la plus stable possible. La stratégie est d'abord de moyenner sur la profondeur de la zone d'intérêt afin d'augmenter au maximum le signal sur bruit. La seconde étape est de calculer la matrice des temps de vol et de considérer tous les couples de points possibles dans la zone d'intérêt pour obtenir un grand nombre d'estimations par temps de vol. Cela revient à considérer un masque triangulaire entre les deux extrémités de la zone d'intérêt.

On obtient alors typiquement près de 2500 estimations pour cette valeur.



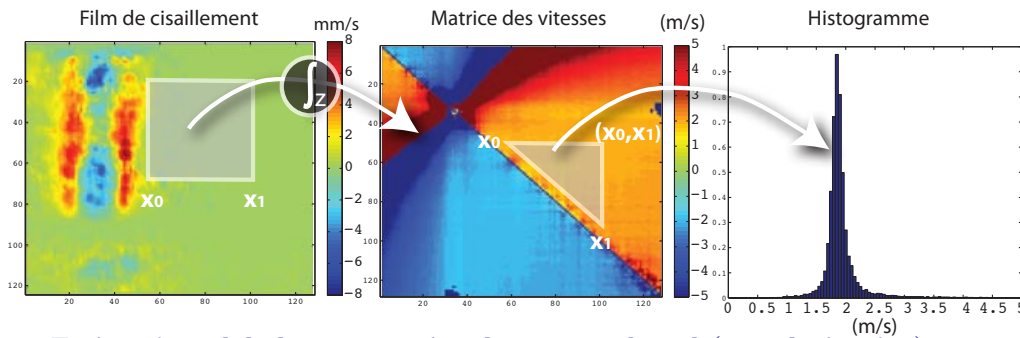


FIG. 2.27 – Estimation globale par matrice des temps de vol (muscle *in vivo*).

Après moyennage sur la profondeur  $z$ , on utilise toutes les paires appartenant à la région d'intérêt considérée, cela revient à les prendre dans un triangle limité par les bords de la zone d'intérêt.

L'estimation de la vitesse moyenne dans le masque considéré peut-être réalisée de différentes façons :

- Par le calcul de la médiane des différentes estimations de vitesses de cisaillement.
- Par le calcul du maximum de l'histogramme des différentes estimations pour être sûr de choisir le mode principal. C'est par exemple l'approche choisie pour les mesures d'élasticité du foie, organe d'élasticité assez homogène pour lequel une estimation globale et reproductible de l'élasticité peut renseigner sur le degré de fibrose.

Comparaison des résultats pour une valeur moyenne dans la région d'intérêt de la figure 2.27 (20 acquisitions) :

	Moyenne Image	Moyenne Image multiéchelle	Estimation globale
Médiane (m/s)	1.8888	1.8877	1.8542
Ecart-type (m/s)	0.121	0.097	0.042

Notons qu'on obtient une excellente répétabilité (2.3% d'erreur) pour l'estimation globale. C'est ce qui est à la base de l'étude sur l'élasticité du foie et la répétabilité est discutée sur le foie *in vivo* de volontaires sains au chapitre 3.B.

Ainsi, en fonction de l'application envisagée, on pourra choisir entre l'imagerie ou l'estimation globale lorsqu'une seule valeur, très précise, est nécessaire.

## 4 De nouveaux échographes

Lors du passage à l'expérimentation *in vivo*, un point fondamental à améliorer est tout simplement le matériel d'acquisition (sensibilité de l'électronique de réception, dynamique de numérisation, fréquence d'échantillonnage, couplage intervoies,...). Pour cela, nous présentons brièvement les caractéristiques des échographes du laboratoire Ondes et Acoustique (LOA) et leur utilisation dans le reste de ce travail, notamment dans le cadre des essais *in vivo* du chapitre 3.

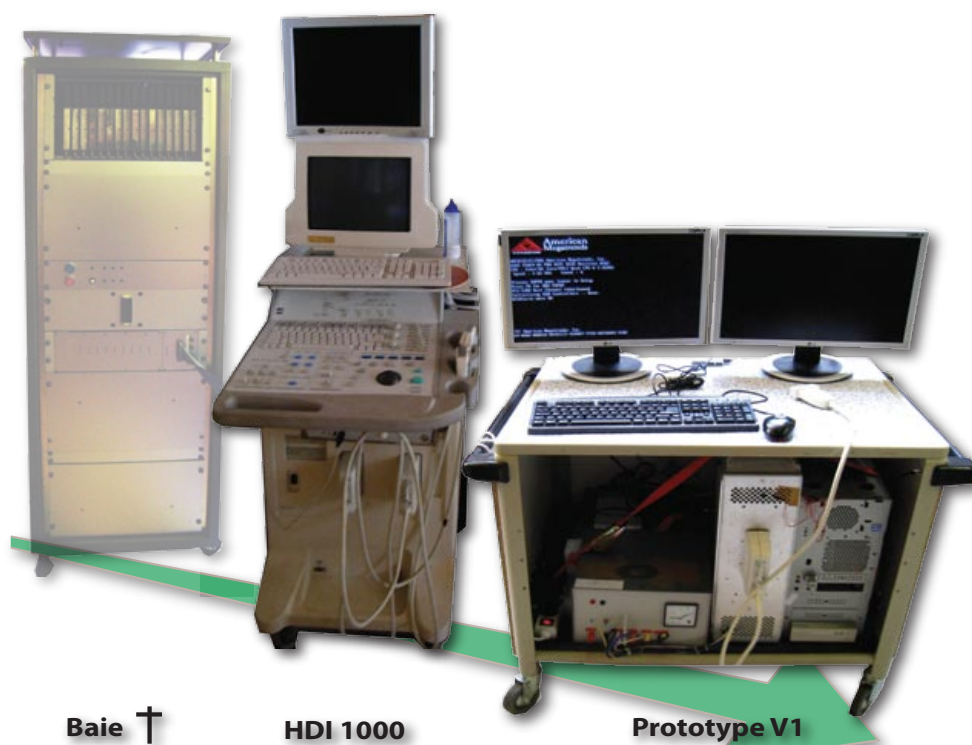


FIG. 2.28 – Evolution des systemes d'échographie ultrarapide utilisés pour le passage à l'expérimentation *in vivo*.

Les trois machines permettant de faire du Supersonic Shear Imaging au laboratoire Ondes et Acoustique. Le premier échographe (baie correlec) n'est plus utilisé pour les applications *in vivo*. Le HDI 1000 a été utilisé pour les tests cliniques sur le sein et le foie. Le nouveau prototype V1, développé par Supersonic Imagine, a été utilisé pour les études sur le Shear Wave Spectroscopy et l'imagerie du muscle, il est aussi utilisé pour les essais cliniques actuels sur le sein et le foie.

Caractéristiques techniques de ces échographes :

	Voies	Sonde	Echantillonnage	Multiplexeur	Signaux	Interface
Baie Correlec	128	Vermont (4.3 Mhz)	50 Mhz @ 8+1 bits	non	RF	dll Matlab
HDI 1000	128	ATL L7-4 (5 Mhz)	$4 \cdot F_{us}$ @ 8 bits	oui : $4 \cdot 32$	IQ	FTP/ Amiga
V1	128	ATL L7-4 (5 Mhz)	$4 \cdot F_{us}$ @ 12 bits	oui : $2 \cdot 64$	IQ	dll Matlab

### Baie Correlec

Originellement conçue comme un miroir à retournement temporel, cette machine, la première du laboratoire Ondes et Acoustique à pouvoir réaliser le mode Supersonic, est une armoire contenant 128 cartes électroniques indépendantes. Elle est extrêmement facile à programmer depuis une interface Matlab mais son électronique vieillissante la cantonne à des mesures *in vitro* et elle est peu adaptée à l'imagerie et encore moins l'imagerie médicale. Elle permet néanmoins de tester de nouvelles séquences sur des gels et à permis les premiers tests de la technique par Jeremy Bercoff<sup>[66]</sup> <sup>[69]</sup>. Elle a aussi servi pour les premiers tests sur l'imagerie rapide du muscle<sup>[90]</sup>.

Elle n'est pas utilisée dans la suite de ces travaux au profit des échographes plus récents.

### HDI 1000

Commercialisé par ATL il y a une dizaine d'années, le HDI 1000 est le premier prototype de la série des échographes HDI. Cet échographe est donc un produit commercial qui, malgré son âge, présente toutes les qualités techniques pour l'imagerie *in vivo*.

Une première série de modifications du logiciel HDI a permis l'implémentation du mode Supersonic avec simplement quelques commandes à taper dans l'invite de commande de l'échographe. Cette souplesse est permise

voir Bercoff et al. <sup>[66]</sup>, 2003

voir Bercoff <sup>[69]</sup>, 2004

voir Deffieux et al. <sup>[90]</sup>, 2006



par l'utilisation du mode recherche et le support de Ron Daigle, concepteur du HDI1000.

Il y a deux ans, en vue des premiers essais cliniques de la technique présentés dans le chapitre suivant, les équipes de Supersonic Imagine et du laboratoire Ondes et Acoustique (LOA) ont ajoutés un ordinateur de contrôle tournant sous linux et équipé du logiciel RUBI de Supersonic Imagine. Cet ordinateur permet de piloter l'échographe et d'enregistrer les données (transfert par ftp) de façon beaucoup plus simple. Cela a permis d'améliorer l'ergonomie et les temps d'acquisition, conditions indispensables à son utilisation en clinique. Les taux de transfert utilisant le protocole ftp entre l'échographe et le pc de contrôle reste néanmoins long (quelques centaines de kilo octets par seconde) ce qui ne permet pas un mode temps réel et nécessite environ une minute entre chaque acquisition. Le HDI 1000 utilise 4 multiplexeurs de 32 voies ce qui réduit aussi la fréquence d'imagerie maximale.

Les données sont ensuite traitées et les cartes calculées à l'aide d'un code Matlab sur un ordinateur tierce. Le HDI 1000 est utilisé dans la suite de ces travaux dans les essais cliniques sur le sein, dans l'étude sur l'élasticité du foie sur des volontaires sains et sur les mesures d'élasticité pour l'oedème.

## V1

Fruit des recherches de SSI et du LOA, la V1 (Version 1) est le premier prototype du futur échographe commercial de Supersonic Imagine. Le laboratoire Ondes et Acoustique (LOA) en a acquis un exemplaire fin 2007 afin de poursuivre ses recherches sur un matériel à la fois plus performant et plus souple d'utilisation.

La V1 est constituée de trois éléments : un ordinateur fonctionnant sous linux ou windows, une alimentation stabilisée haute tension et un boîtier contenant les deux cartes de l'échographe proprement dit.

La V1 offre plusieurs avantages :

- Electronique de qualité conçue pour l'imagerie médicale et le mode supersonic.
- Taux de transfert élevé (plusieurs gigaoctets par seconde).
- Grande souplesse de programmation par l'intermédiaire du logiciel Matlab.

En revanche, elle n'est pas encore mise dans un vrai boîtier d'échographe et se présente comme un chariot un peu encombrant contenant les trois éléments. De plus, elle utilise un multiplexeur de 2x64 voies pour reconstituer une image complète, elle ne permet donc pas d'atteindre les cadences maximales théoriques de l'imagerie ultrarapide (aller-retour des ultrasons) mais seulement la moitié. Ce qui n'est actuellement pas un inconvénient pourrait le devenir si de nouvelles stratégies d'imagerie ultrarapide utilisant toutes les possibilités de tirs comme l'imagerie compound sont développées (cf. 2.C), le prochain prototype,  $V1^2$ , devrait permettre d'améliorer ces deux points : ergonomie et fréquence d'imagerie maximale.

La V1 possède deux interfaces, le logiciel RUBI développé par Supersonic tournant sous linux et permettant une imagerie Bmode et d'élasticité en temps réel et une interface Matlab sous Windows ou Linux permettant d'utiliser les codes développés par le laboratoire Ondes et Acoustique pour l'acquisition et le traitement (SSI, Imagerie Ultrarapide, Imagerie Compound, "Shear Wave Spectroscopy"...).

L'utilisation de cette machine offre un véritable confort d'utilisation par sa souplesse et la possibilité de résoudre les problèmes techniques plus rapidement sur une plate-forme activement développée et dédiée à cette technique.

La V1 est notamment utilisée dans le reste de ces travaux pour les tests de l'imagerie compound (cf. 2.C), la "Shear Wave Spectroscopy" (cf. chapitre 4) et l'imagerie ultrarapide du muscle (cf. chapitre 5). C'est aussi cet échographe qui est utilisé pour les nouveaux essais cliniques sur le cancer du sein et la fibrose du foie se déroulant actuellement et dont les résultats ne sont pas présentés dans ce mémoire, .

## Barrette échographique

La plupart des acquisitions suivantes utilisent la sonde Philips ATL L7-4, conçue originellement pour le HDI 1000 mais utilisée ici indépendamment avec le HDI 1000 et la V1. Il s'agit d'une sonde de 128 voies de bande passante 4 à 7 MHz et utilisée principalement autour de sa fréquence centrale : 5 MHz. Cette sonde linéaire permet une imagerie polyvalente même si les prochains essais devront utiliser des barrettes plus adaptées à chaque organe cible (sonde de 256 éléments à 8 MHz pour le sein et sonde courbe pour le foie).



Il y a un grand potentiel dans le choix d'une barrette pour le mode supersonic car la focalisation et en particulier l'élévation de la barrette sont des paramètres cruciaux pour une bonne poussée

par force de radiation (sans compter les performances en imagerie). Ainsi les barrettes 1.5D constituent des avancées particulièrement intéressantes pour le mode supersonic<sup>[91]</sup>.

## C Perspectives

Cette dernière partie présente quelques réflexions pour l'amélioration de la technique, il s'agit principalement d'améliorer l'acquisition, ce qui est proposé ici à travers l'imagerie compound.

### 1 Imagerie compound et SSI

#### Principe

L'imagerie compound est une technique d'imagerie permettant d'améliorer la résolution des images ultrarapides. Elle consiste à utiliser toujours des tirs en onde plane mais avec des angles légèrement différents. Cette technique relativement ancienne<sup>[92] [93]</sup> est aussi utilisée pour l'imagerie Bmode et son utilisation était déjà détaillée dans la thèse de Jeremy Bercoff<sup>[69]</sup> pour améliorer l'estimation des champs de vitesse<sup>[89]</sup>. Ici on se propose de l'utiliser en mode cohérent, c'est à dire directement sur les signaux ultrasonores et non plus en moyennant les champs de vitesse.

En imagerie échographique, l'image présente toujours un speckle, bruit qui donne son aspect de grain à l'image échographique<sup>[94]</sup>. En réalité, ce qui apparaît visuellement comme un bruit est un phénomène déterministe provenant des interférences des diffuseurs de Rayleigh (diffuseurs sub longueurs d'ondes)<sup>[95]</sup>. Ainsi réaliser plusieurs acquisitions identiques permet de baisser légèrement le bruit général dans l'image mais le speckle reste toujours identique sans être lissé.

Un autre problème liée à l'imagerie onde plane est la perte de contraste ainsi que la baisse de la résolution latérale. Ainsi la présence d'échos forts se répercutent sur d'autres zones de l'image par la présence de "moustaches". Tous ces effets peuvent-être limités en modifiant les angles d'incidence de l'onde plane et en moyennant les signaux ultrasonores retardés de façon adéquate. Le speckle est lissé (car on obtient des réalisations indépendantes), le contraste et la résolution latérale sont améliorés (car on réalise une focalisation virtuelle décomposée en ondes planes, on retrouve ainsi une réponse impulsionnelle de diffraction proche d'un sinus cardinal au carré) et les moustaches des échos forts sont réduites (les moustaches tournent avec l'angle d'incidence).

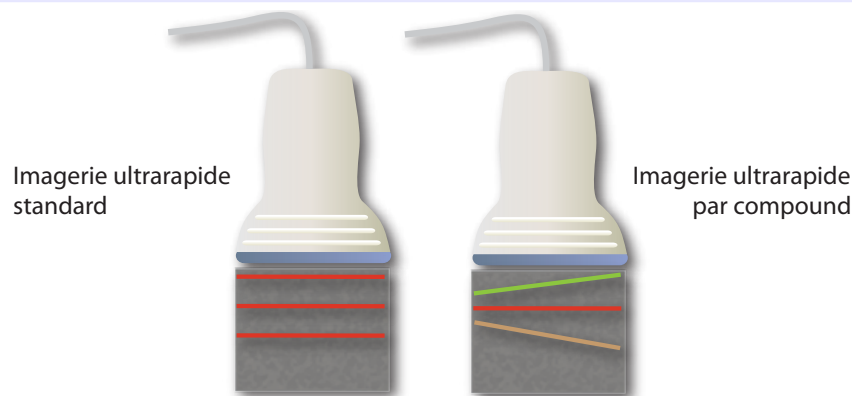


FIG. 2.29 – Principe du compound pour l'imagerie ultrarapide.

En mode compound, les ondes planes ont des angles d'incidence différents, cela permet une meilleure résolution de l'image et la disparition de la prédominance des échos forts sur les zones plus sombres de l'image. On réalise ainsi une focalisation virtuelle décomposée sur une base en ondes planes en recalant les retards de propagation adéquats et sommant sur les angles.

voir Silva et al. <sup>[91]</sup>, 2003  
 voir Jespersen et al. <sup>[92]</sup>, 1998  
 voir Entekin et al. <sup>[93]</sup>, 1999  
 voir Bercoff <sup>[69]</sup>, 2004  
 voir Tanter et al. <sup>[89]</sup>, 2002  
 voir Burckhardt <sup>[94]</sup>, 1978  
 voir Tuthill et al. <sup>[95]</sup>, 1988

Les effets du compound d'onde plane sur l'imagerie conventionnelle en niveau de gris (Bmode) sont actuellement à l'étude au laboratoire Ondes et Acoustique (LOA) par Gabriel Montaldo. Dans le cadre de ce manuscrit, on se concentre uniquement sur les effets de l'imagerie compound appliquée à l'imagerie d'élasticité par SSI, à travers une étude de faisabilité et de performances.

### Implémentation

A cause des contraintes techniques de fréquence d'imagerie limitée, on distingue plusieurs modes d'acquisitions par imagerie compound :

- Compound "intra" :

On réalise un cône de Mach puis une série d'images par ondes planes avec des angles alternés.



- Compound "extra" :

On réalise un cône de Mach et une série d'images par onde plane à un angle fixe, puis on répète le cône de Mach suivi d'une nouvelle série à d'images avec un deuxième angle etc...



- Compound mixte :

On réalise de l'imagerie compound "intra" avec un premier jeu d'angles, puis une nouvelle imagerie compound "intra" avec un deuxième jeu d'angles etc...



A l'heure actuelle le compound intra et extra sont gérés automatiquement et de façon transparente par le code développé au LOA qui pilote la V1, le compound mixte nécessite plus de travail dans le traitement des données mais permet d'augmenter le nombre d'angles sans trop augmenter le nombre de pushes et la durée totale d'acquisition.

Pour la mesure du champ de vitesse, on distingue deux types de moyennage des images de compound :

- cohérent, où on somme les signaux ultrasonores que l'on corrèle ensuite pour retrouver le champ de vitesse.
- incohérent, où on somme les champs de vitesse issus de différentes acquisitions avec des angles différents.

### Résultats

Les résultats sont présentés sur un gel hétérogène et sur un muscle *in vivo* dans le sens transverse aux fibres. La reconstruction d'une image d'élasticité est, par expérience, très difficile transversalement aux fibres musculaires (par opposition au plan parallèle aux fibres). Cela est dû à la fois à la forte échogénéicité des sections de fibres dans ce plan et à l'atténuation de l'onde de cisaillement (cf. chapitre 4.C).

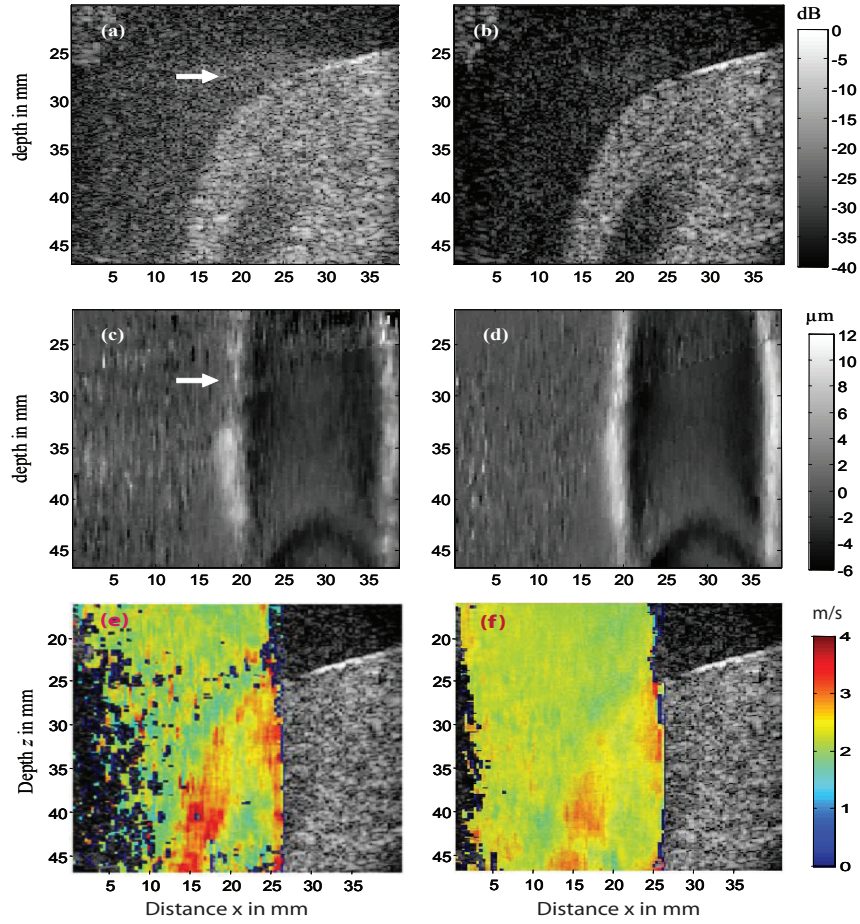


FIG. 2.30 – Comparaison imagerie standard et compound sur un fantôme hétérogène.

a) Imagerie onde plane standard du fantôme hyperéchogène. b) Imagerie compound du même fantôme avec 14 angles de compound, le contraste d'imagerie est bien supérieur. c) Image du film de l'onde de cisaillement sans imagerie compound. d) Même chose avec imagerie compound, le front d'onde de cisaillement est bien plus propre. e) Image d'élasticité par temps de vol sans imagerie compound. f) Image d'élasticité avec 10 angles de compound, la zone reconstruite est beaucoup plus homogène et plus large. Images Gabriel Montaldo

Les résultats sont d'autant plus probant lorsqu'il existe des zones hyperéchogènes susceptibles de "polluer" le reste de l'image et faire apparaître du déplacement là où il n'y en a pas (cf. figure 2.30).

Nous nous intéressons désormais aux gains de cette technique *in vivo*.

Afin de représenter le gain de l'imagerie compound *in vivo*, on calcule pour un nombre d'angles croissant, en mode cohérent et incohérent le pourcentage de la surface de l'image reconstruite par l'algorithme du temps de vol. Cette notion de surface est ici définie comme le pourcentage de la surface de l'image dont le voisinage est relativement homogène (dont l'écart-type local est faible :  $\sigma_c < 1 \text{ m.s}^{-1}$ ). Cette visualisation correspond bien à ce que l'œil interprète comme une zone correctement reconstruite comme l'illustre la figure 2.31 et forme ainsi un bon critère pour la comparaison d'images de temps de vol.

On utilise ici une séquence de compound mixte à 12 angles au total ce qui permet ensuite d'étudier l'influence du nombre d'angles. Les angles utilisés sont très rapprochés :

$-2^\circ, 0^\circ, 2^\circ, -1.5^\circ, 0.5^\circ, 2.5^\circ, -1^\circ, 1^\circ, 3^\circ, -2.5^\circ, -0.5^\circ$  et  $1.5^\circ$

Cette séquence est comparée à une séquence onde plane répétée 12 fois (à  $0^\circ$ ). La fréquence d'imagerie utilisée est de 2000 Hz avec le prototype V1. Ces résultats sont présentés figures 2.31 et 2.32.

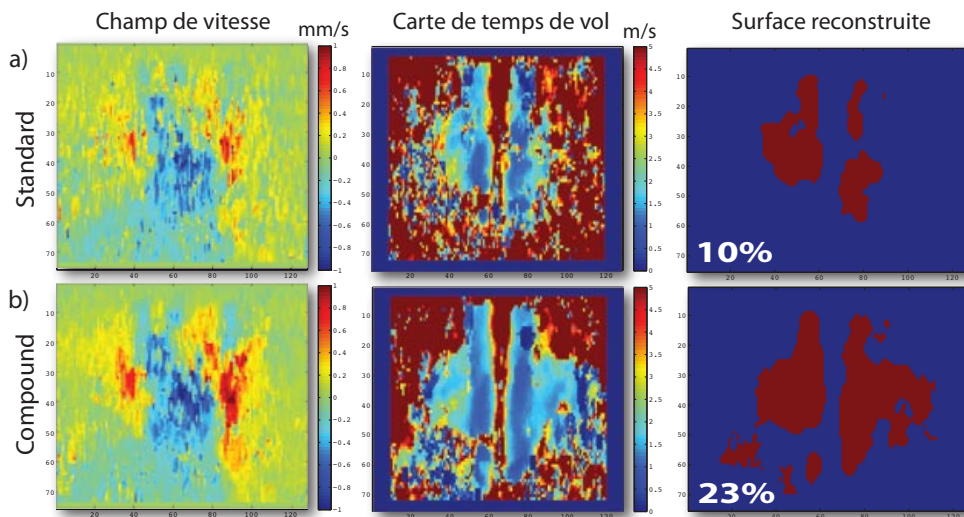


FIG. 2.31 – Comparaison imagerie standard et compound sur un muscle *in vivo* perpendiculairement aux fibres musculaires.

L'imagerie compound (ici 12 angles) permet une meilleure estimation du champ de vitesse dans les milieux difficiles, cela se traduit par une meilleure carte de temps de vol et surface d'estimation (comparativement à 12 ondes planes à  $0^\circ$ ).

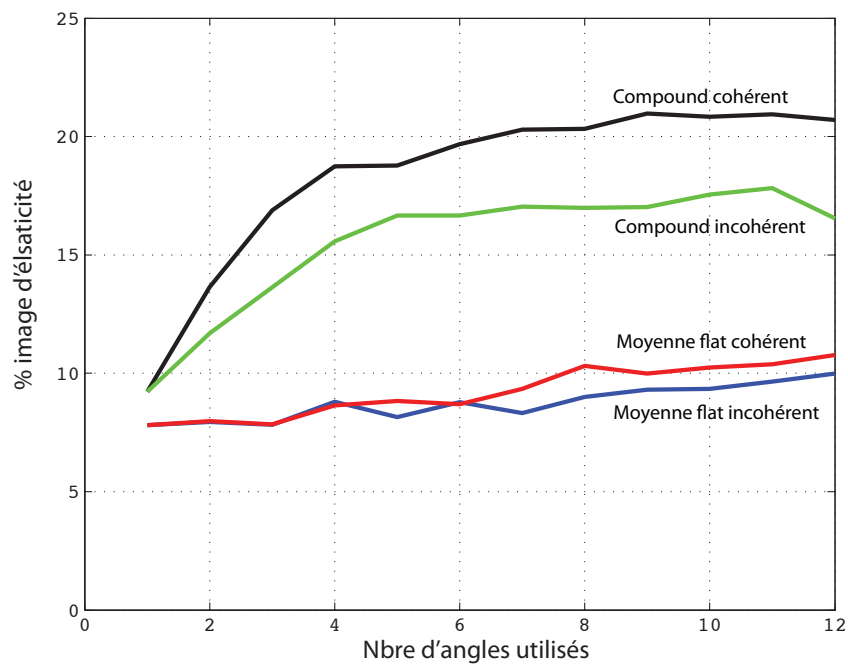


FIG. 2.32 – Pourcentage d'image reconstruite par imagerie standard et compound sur un muscle transverse *in vivo*.

A partir de six angles, l'imagerie compound permet de reconstruire une zone plus de deux fois plus grandes par rapport à une moyenne d'images par ondes planes au même angle. On note aussi que l'imagerie cohérente qui moyenne les signaux ultrasonores directement donne de meilleures performances que le moyennage des champs de vitesse. Les courbes proviennent de 10 acquisitions successives pour obtenir une tendance générale.

Par simple modification des angles d'incidence de l'illumination, on obtient un doublement de la zone mesurable sur un des cas les plus difficiles à imager : le muscle transverse. On note que les résultats ne sont pas simplement dus à la moyenne de plusieurs acquisitions car les gains sont bien supérieurs à la moyenne du même nombre d'acquisitions en onde plane pure ( $0^\circ$ ). L'imagerie compound constitue donc une solution élégante qui permet

un net gain dans la qualité de l'image Bmode, du film ultrarapide et de la carte d'élasticité sur les milieux difficiles comme le muscle transverse.

C'est aussi un procédé qui permet, en fonction de la bande du signal à observer, de choisir de façon continue entre fréquence d'imagerie et qualité d'image. En effet, l'imagerie focalisée n'est pas très souple et est limitée dans le choix des fréquences d'imagerie tandis que l'imagerie onde plane ne permet pas d'augmenter facilement la qualité de l'image même par moyennage. Cet aspect est très important dans la pratique et réconcilie ainsi ces deux types d'imagerie pour des fréquences d'imagerie intermédiaires (entre la dizaine de Hertz de l'imagerie focalisée de bonne qualité et les plusieurs milliers de Hertz de l'imagerie onde plane). Nous allons voir dans le paragraphe suivant que l'imagerie des ondes de cisaillement se situe justement dans ce régime intermédiaire.

## 2 Imagerie compound ou fréquence d'imagerie élevée ?

L'imagerie compound est un procédé intéressant qui apporte un réel gain comparativement au moyennage standard d'images illuminées avec une même onde plane. En revanche son utilisation pratique implique le moyennage d'images successives illuminées avec un angle différent ce qui implique une réduction de la fréquence d'imagerie apparente finale d'un facteur équivalent au nombre d'angles. Les films ultrarapides étant généralement acquis à des fréquences de 3000 images par seconde, cela limite alors fortement le nombre d'images de compound réalisables dans une même séquence (compound "intra"), c'est pour cela que nous avons été obligé précédemment de répéter l'excitation par pression de radiation (compound extra ou mixte).

Généralement, en l'absence de l'imagerie compound, il est d'usage de penser que l'augmentation de la fréquence d'imagerie à son maximum et un filtrage passe-bas sur le champ de vitesse donneront les meilleurs résultats en terme de signal sur bruit. Cependant cette approche revient à moyenner par filtrage glissant en incohérent (sur le champ de vitesse), or nous avons vu sur la figure 2.32, que cela revient, en terme de pourcentage de reconstruction de l'image, au pire des cas (moins de 10% de l'image sur un muscle transverse *in vivo* contre plus du double avec compound et ce pour le même nombre d'images).

Nous cherchons ici à illustrer que la fréquence d'imagerie finale peut être relativement basse, de l'ordre de 1000 Hz, sans dégrader la qualité de l'image d'élasticité, ce qui laisse ainsi la possibilité d'utiliser le reste des images pour la technique de compound qui est bien plus efficace pour la réduction du bruit.

Selon le théorème de Shannon, l'onde de cisaillement dépassant rarement les 400Hz *in vivo*, il suffit d'échantillonner et donc d'imager la propagation de l'onde avec une fréquence deux fois plus élevées c'est à dire au moins 800Hz. Le risque est alors le repliement spectral du bruit sur les basses fréquences, mais, là encore, l'imagerie compound doit permettre de réduire ce bruit d'acquisition.

Pour le vérifier expérimentalement, une séquence de SSI sur un muscle *in vivo* (parallèlement aux fibres) avec une fréquence d'imagerie de 6800 Hz est réalisée. On compare ensuite le profil de l'onde obtenu en un point si on utilise toutes les images à 6800 Hz ou si on décime par 6 les images acquises (sans moyennage préalable donc). On extrait ensuite les champs de vitesse de façon classique par extraction de la phase des signaux IQ. Tout se passe donc comme si nous avions acquis une première expérience à 6800 Hz avec 120 images et une seconde à 1130Hz avec 20 images seulement. Par interpolation, on peut reconstruire le signal acquis à 1130Hz avec une fréquence d'échantillonnage de 6800Hz, cela permet ainsi de comparer les deux profils d'onde et les cartes d'élasticité pour ces deux fréquences d'acquisition.



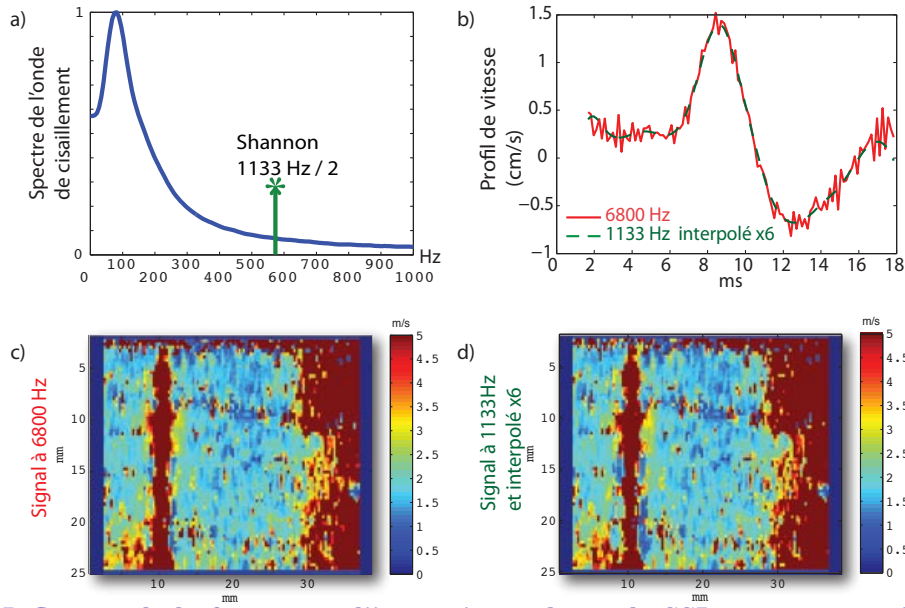


FIG. 2.33 – Influence de la fréquence d'imagerie sur le mode SSI pour un muscle *in vivo*.

a) Spectre moyen de l'onde dans une région d'intérêt, on voit que le signal peut être échantillonné à une fréquence de 1300 Hz sans risque de repliement du signal. b) Comparaison des profils de vitesse échantillonnés à 6800 Hz et à 1130 Hz après réinterpolation. Les courbes se superposent correctement. c) Image de temps de vol à partir du film acquis à 6800 Hz. d) Image de temps de vol à partir du film acquis à 1130 Hz et réinterpolé. Les cartes sont quasiment identiques.

Sans surprise on voit que les profils de vitesse correspondent, on peut notamment s'attendre à ce que la réduction du bruit lié à l'application du compound avec les images ainsi économisées supprime totalement le risque de repliement spectral du bruit. Les cartes d'élasticité sont elles aussi quasiment identiques.

Nous avons donc montré, *in vivo*, que l'onde de cisaillement peut-être échantillonnée à des fréquences de l'ordre de 1000 Hz sans dégradation du signal ou de l'image et sans repliement spectral du bruit. Les images ainsi économisées peuvent donc être consacrées à la réduction du bruit par l'imagerie compound.

Il s'agit donc d'une opportunité intéressante qui semble ouvrir la voie à des séquences d'imagerie compound "intra" avec une fréquence finale de l'ordre de 1000 Hz. A l'heure actuelle, cette approche permet déjà de réaliser des séquences avec 6 angles de compound (ce qui permet déjà d'atteindre de bien meilleures performances qu'un simple moyennage par filtrage passe-bas comme montrée figure 2.32) et les nouvelles machines sans multiplexeur devrait permettre d'atteindre plus de 12 angles différents. Cette approche est intéressante car il s'agit toujours d'une seule séquence avec le même nombre de "pushs" et une norme Ispta quasi identique aux séquences utilisées actuellement mais avec des performances bien supérieures.

## Conclusion

La technique du Supersonic Shear Imaging permet une imagerie quantitative et temps réel de l'élasticité en utilisant judicieusement la pression de radiation pour générer une onde de cisaillement et l'imagerie ultrarapide pour l'acquisition.

L'utilisation de l'algorithme de temps de vol permet de déterminer la vitesse de propagation de l'onde de cisaillement et ainsi de retrouver les cartes de module d'Young du milieu. Cette méthode permet de réaliser des cartes *in vivo* avec une bonne résolution spatiale et une meilleure stabilité que l'inversion directe de l'équation d'onde.

Au delà de la réalisation de cartes d'élasticité, il est possible de construire des stratégies d'estimation différentes pour par exemple obtenir une valeur d'élasticité moyenne la plus précise possible.

Finalement, l'imagerie compound montre que l'on peut encore simplement améliorer la reconstruction des images *in vivo* en améliorant la qualité de l'acquisition. Ce mode devrait pouvoir être implémenté prochainement sur les machines et améliorer nettement la qualité des images.

Cette méthode d'élastographie, améliorée ici pour le *in vivo*, a été d'ores et déjà testée sur plusieurs applications cliniques, du cancer du sein, à l'élasticité du foie et du muscle. Nous allons étudier, dans le chapitre suivant, le contexte clinique de ces mesures et les résultats obtenus avec l'application directe de la méthode (sans l'imagerie compound) que l'on vient de décrire dans ce chapitre d'un point de vue technique.



## Chapitre 3

# Premiers essais cliniques

Cette partie est dédiée aux premières applications de la technique du Supersonic Shear Imaging à des fins de diagnostic que ce soit sur le sein, le foie ou le muscle.

Des enjeux cliniques jusqu'aux premiers résultats, nous tâcherons de présenter les grandes lignes de ce passage du *in vitro* au laboratoire au *in vivo* à la clinique.

Dans un premier temps, nous allons présenter les résultats préliminaires des essais cliniques<sup>[96]</sup> effectués à l'Institut Curie entre 2006 et 2007 pour le diagnostic du cancer du sein en collaboration avec Supersonic Imagine. Ces essais sont illustrés par quelques images correspondant aux différents types de lésions rencontrées.

Puis, nous allons étudier la faisabilité et les performances du Supersonic Shear Imaging pour la mesure d'élasticité dans le foie sur des volontaires sains. Ceci dans le but de préparer de futurs essais sur la caractérisation de la fibrose hépatique par élastographie dont le lien est déjà connu.

Finalement, nous discuterons les possibilités offertes par l'élastographie du muscle. Pour cela nous présenterons une première étude sur l'œdème des membres inférieurs et l'influence des bas de contention en collaboration avec la société Innothera et le laboratoire de Matière et Systèmes Complexes puis une seconde étude sur la mesure d'élasticité du muscle de sujets atteints de maladies neuromusculaires avec l'hôpital Necker des enfants malades.

Ces études prospectives doivent permettre de montrer la faisabilité de l'application *in vivo* de la technique pour des applications présentant un véritable potentiel d'aide au diagnostic.

---

voir Tanter et al. <sup>[96]</sup>, 2008

## A Elastographie du sein

Dans cette première partie, nous présentons les premiers résultats de l'étude menée à l'Institut Curie entre 2006 et 2007 sur 15 patientes<sup>[96]</sup>. Après avoir présenté le contexte, nous illustrons les différents cas observés avec des images d'élasticité. Cette étude prospective permet de déterminer les différents types de lésions rencontrées en clinique et la réponse qui peut y être apportée par l'élastographie par Supersonic Shear Imaging. Une nouvelle étude sur 50 patientes est actuellement en cours afin de compléter ces résultats.

### 1 Enjeux cliniques

#### Chiffres

Le cancer du sein reste la cause de mortalité la plus élevée chez les femmes occidentales tous âges confondus. C'est donc un problème de santé publique majeur avec 42000 nouveaux cas et 11600 décès par an en France, 1 millions de nouveaux cas et 478000 décès par an pour le monde entier. L'ampleur du phénomène est tel que, depuis juillet 2001, le gouvernement a mis en place des campagnes systématiques de dépistage pour les femmes de 50 à 74 ans. Ce dépistage, réalisé principalement, par mammographie doit permettre de détecter le plus précocement possible des anomalies pour commencer les traitements au plus tôt dans la maladie. En effet, il est crucial dans le cancer du sein de prendre la maladie le plus tôt possible avant que des métastases aient pu donner lieu à de nouveaux foyers cancéreux.

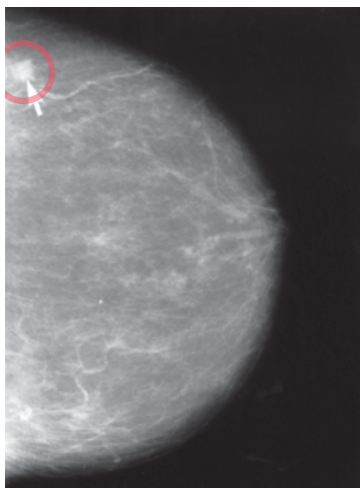
#### Les techniques de dépistage

Le dépistage systématique aujourd'hui se fait principalement sous deux formes : la palpation et la mammographie. La palpation reste la méthode la plus simple et la moins chère pour la détection du cancer du sein, chaque femme peut la réaliser régulièrement et ainsi faire un suivi quasi quotidien. Des formations sont aussi proposées pour les aider à mieux pratiquer la palpation mais elle peut aussi être réalisée par le médecin. Malheureusement, la palpation ne permet pas de détecter les lésions profondes ou de petites tailles. Cette impossibilité est liée au tissu entourant la lésion qui participe pour beaucoup à la sensation de dureté : plus la lésion est petite ou plus elle est profonde et plus il est difficile pour le médecin de remarquer sa présence. C'est pourquoi la mammographie reste plus efficace et systématique pour la détection de ce type de lésions et a été choisie comme méthode de dépistage. Elle est en effet très sensible.

La campagne de dépistage organisée par le gouvernement prend la forme d'un examen de mammographie tous les deux ans. La mammographie est une technique d'imagerie par rayons X, et en tant que telle présente des risques d'irradiations si les doses ne sont pas respectées ou si la fréquence des examens est anormalement élevée. Durant cet examen, le sein est généralement comprimé entre deux plaques et un ou plusieurs clichés sont réalisés pour être ensuite analysés par un radiologue.

---

voir Tanter et al. <sup>[96]</sup>, 2008



**FIG. 3.1 – Mammographie illustrant une lésion maligne.**

La mammographie est utilisée pour le dépistage du cancer du sein. Elle est très sensible mais peu spécifique conduisant à de nombreux faux positifs<sup>[97]</sup>.

Cette technique de dépistage reste néanmoins très controversée pour deux raisons : le risque inhérent aux rayons X et la faible spécificité en tant que technique de diagnostic.

L'utilisation de la mammographie dans le cadre diagnostic reste problématique en raison d'une forte sensibilité mais d'une faible spécificité. En conséquence, les faux positifs sont courants et les lésions cancéreuses mais inoffensives (ou asymptomatiques car à évolution très lentes sur une espérance de vie normale) sont aussi détectées<sup>[97]</sup>.

L'IRM couplé avec l'utilisation des agents de contraste permet aussi de détecter les lésions cancéreuses mais s'il a une très grande sensibilité, sa spécificité reste aussi très moyenne entre 50 et 80% des cas selon le type de cancer<sup>[98]</sup>.

Pour éviter ces problèmes, une fois une lésion suspecte détectée, la mammographie n'est pas utilisée seule pour le diagnostic et un examen complémentaire par une autre modalité, le plus souvent l'échographie, est réalisé.

### Le rôle de l'échographie

L'échographie peut-être utilisée lors du processus de diagnostic d'un cancer du sein avec plusieurs objectifs spécifiques :

- Comme moyen de dépistage remplaçant la mammographie lorsque le sein est dense, qu'il existe un implant mammaire ou qu'il y a une prédisposition familiale forte.
- Pour un examen complémentaire après la détection d'une lésion suspecte par mammographie : l'échographie doit alors permettre de préciser le diagnostic c'est à dire le type de cancer et le risque. Ce travail demande une grande expérience de la part des radiologues échographistes et reste très opérateur dépendant.
- Pour le guidage des biopsies ou des ponctions cytologiques : le suivi de l'aiguille permet au médecin de réaliser un prélèvement localisé dans la lésion. Un diagnostic fiable sera rendu après analyse anatomo-pathologique de l'échantillon de cellules prélevées.
- Pour la pose d'un hameçon : les petites tumeurs sont ainsi localisées par un fil métallique qui indique au chirurgien sa position exacte depuis l'extérieur du sein. Cette opération peut toutefois aussi être réalisée sous mammographie.

### Classification ACR

Déterminer le type de lésion demande une très grande expérience. La différence entre une lésion maligne et bénigne à l'image échographique peut s'avérer très subtile.

En vue d'une prise de décision quant à la suite du traitement, un classement a été établi par l'American College of Radiology, c'est la classification Bi-Rads<sup>[99]</sup> adapté en France sous le nom de classification ACR.

La classification ACR permet de classer à partir d'une image échographique ou mammographique (mais aussi à partir des autres informations disponibles) la probabilité d'une lésion d'être maligne avec un score de 1 à

voir Sardanelli et al. <sup>[97]</sup>, 2004

voir Kuhl <sup>[98]</sup>, 2007

voir of Radiology <sup>[99]</sup>, 2003

6. La classification va de l'ACR1 pour une lésion quasi certainement bénigne à l'ACR5 pour une lésion quasi certainement maligne. Le grade ACR6 est réservé aux lésions dont la malignité a été avérée par une ponction cytologique ou une biopsie et a été confirmée à l'histologie par un anapath.

Les critères employés pour la classification ACR sont principalement morphologiques, la taille, les contours, et l'opacité de la lésion permettent au radiologue de classer la lésion. En cas de doute, il peut faire appel à des examens complémentaires qui peuvent aller jusqu'à la biopsie ou la ponction.

A titre d'exemple voici quelques cas qui sont visuellement très proches mais ne relèvent pourtant pas du même diagnostic et du même grade ACR (cf. figure 3.2).

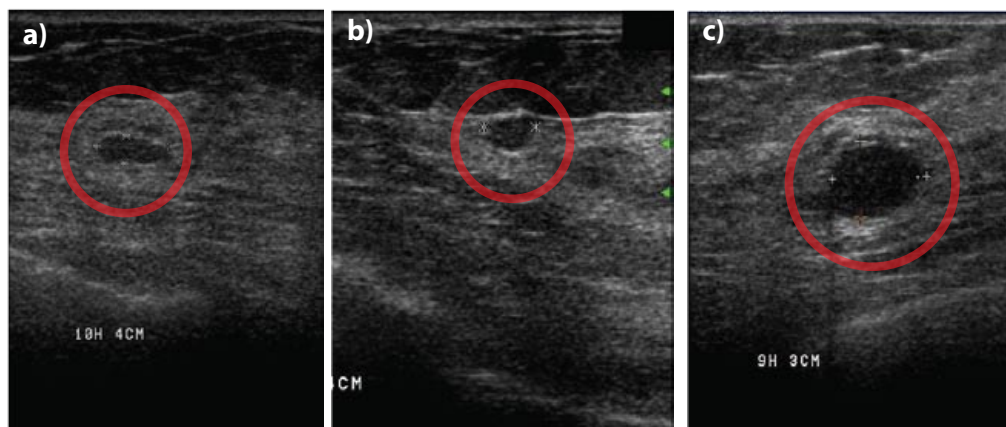


FIG. 3.2 – Echographies conventionnelles de lésions du sein.

Le diagnostic des lésions du sein par échographie demande une très grande expérience du radiologue et se joue sur des critères morphologiques subtils tels que la spicularité (irrégularité du contour) ou la netteté.

a) Lésion bénigne : lésion fibrotique b) Lésion maligne : Carcinome de grade II c) Lésion bénigne : Kyste visqueux. Images A. Tardivon, Institut Curie.

### Palpation et élastographie

C'est donc tout naturellement que d'autres méthodes d'imagerie ont été développées pour tenter d'améliorer l'efficacité du dépistage et de la caractérisation d'une lésion.

Dès l'antiquité, les médecins grecs pratiquaient la palpation du sein pour détecter des masses dures souvent liées à la présence d'une lésion anormale. Aujourd'hui elle sert non seulement au médecin pour le diagnostic mais aussi pour guider le chirurgien lors d'une intervention. Malheureusement la palpation telle qu'elle est pratiquée par le médecin n'est pas quantitative et ne permet pas de connaître précisément la dureté réelle de la lésion ni d'en connaître la position exacte ou la forme.

De plus certains fibroadénomes bénins peuvent être très durs alors que des carcinomes, malins apparaîtront mous<sup>[100]</sup>, la palpation doit donc être considérée comme un outil de diagnostic additionnel complémentaire.

Partant de ce constat, depuis une quinzaine d'années, les scientifiques essaient d'appliquer les techniques d'élastographie à la détection et la caractérisation des lésions du sein.

Comme nous l'avons vu en 1.C.1, toutes ces techniques reposent sur un même principe fondamental : l'application d'une contrainte mécanique qui va déplacer les tissus puis l'imagerie de ce déplacement soit par ultrasons<sup>[38] [101] [102] [103] [50] [54]</sup> soit par IRM<sup>[42] [104] [105] [44] [106] [43]</sup> pour en déduire les propriétés élastiques

voir Samani et al. <sup>[100]</sup>, 2007

voir Ophir et al. <sup>[38]</sup>, 1991

voir Parker and Lerner <sup>[101]</sup>, 1992

voir Skovoroda et al. <sup>[102]</sup>, 1995

voir Levinson et al. <sup>[103]</sup>, 1995

voir Fatemi and Greenleaf <sup>[50]</sup>, 1998

voir Nightingale et al. <sup>[54]</sup>, 2001

voir Muthupillai et al. <sup>[42]</sup>, 1995

voir Chenevert et al. <sup>[104]</sup>, 1998

voir Kruse <sup>[105]</sup>, 2000

voir Sinkus et al. <sup>[44]</sup>, 2000

voir Sinkus et al. <sup>[106]</sup>, 2005

voir Sinkus et al. <sup>[43]</sup>, 2005

du tissu (de façon quantitative ou non).

L'élastographie statique a été la première méthode à être appliquée au diagnostic du cancer du sein. Proposée par Ophir<sup>[38][107][108]</sup>, cette technique repose sur la compression du sein par l'intermédiaire de la barrette échographique, puis le calcul à partir des images échographiques des déformations liées à cette compression (cf. figure 1.5). Les élastogrammes ainsi réalisés font apparaître les zones dont la dureté relative est plus élevée en sombre alors que les zones plus molles apparaissent plus claires (cf. figure 1.6). Cette technique qui a rapidement été testée sur le sein (car la compression y est facilement applicable) souffre cependant de quelques limitations. Comme nous l'avons vu, elle permet de mesurer les déformations du tissu liées à une contrainte appliquée par l'opérateur, or cet élastogramme  $\epsilon$  dépend et de l'élasticité du milieu  $E$  et de la contrainte imposée  $\sigma$  selon la loi de Hooke  $E = \frac{\sigma}{\epsilon}$ . Cela veut dire que l'élastogramme ne reflète l'élasticité réelle que lorsque la contrainte reste connue dans toute la zone d'observation. En pratique, la contrainte imposée par l'opérateur est difficilement maîtrisable et nécessite beaucoup de pratique pour obtenir un score fiable et répétable. Les inhomogénéités du milieu et les conditions aux limites conduisent aussi à des variations importantes de la contrainte dans le milieu. Lorsque la contrainte est trop forte, l'élastogramme résultant peut introduire des artefacts impliquant un mauvais diagnostic<sup>[39]</sup>, il est donc important de conserver une compression faible et bien maîtrisée d'un examen à l'autre ce qui en fait une technique très opérateur dépendante.

Malgré ces limitations, la technique pourrait constituer un complément intéressant à l'imagerie échographique standard pour le diagnostic des lésions du sein en apportant des informations qualitatives sur la dureté des lésions (cf. figure 1.7)<sup>[41][109]</sup>.

L'élastographie par IRM ou MRE<sup>[42][105][106][43]</sup> permet de supplanter les limitations de l'élastographie statique. En particulier, comme elle est basée sur l'étude de la propagation des ondes de cisaillement générés par un vibreur externe, l'évaluation de l'élasticité ne dépend pas d'une contrainte imposée mais directement de la vitesse de cette onde de cisaillement (cf. figure 1.8). C'est donc un procédé opérateur indépendant et quantitatif. La technique permet même de reconstruire des volumes 3D de l'élasticité, de la viscosité et de l'anisotropie du milieu.

Couplée à d'autres modalités spécifiques comme les agents de contraste, l'élastographie par IRM apparaît comme une excellente candidate au diagnostic des lésions du sein. Les seules limitations sont le temps d'acquisition de l'ordre de 15 à 20 minutes qui limite les acquisitions aux organes statiques et le coût élevé d'un examen IRM qui s'avère très prohibitif dans le cadre d'une campagne de dépistage systématique de grande ampleur.

Dès la mise au point de ses premiers prototypes d'élastographie impulsionnelle (cf. 1.C.2)<sup>[61][110][65][111]</sup>, le laboratoire Ondes et Acoustique s'est intéressé fortement aux applications possibles au diagnostic du cancer du sein. Dès 2003, un premier prototype va être testé *in vivo* à l'institut Curie spécifiquement pour le diagnostic du cancer du sein (cf. figure 1.18). Le prototype de l'époque repose alors sur l'imagerie par un échographe ultrarapide d'une onde de cisaillement générée par un vibreur externe (cf. figure 1.17). Il combine donc les atouts de l'élastographie par IRM, à savoir des résultats quantitatifs (par l'estimation de la vitesse des ondes de cisaillement dans le milieu) et ceux de l'élastographie statique, à savoir un mode temps réel et la facilité d'utilisation liée à l'échographie. Ces premiers résultats sont prometteurs<sup>[66]</sup> mais l'utilisation en clinique reste difficile à cause de l'utilisation du vibreur externe, trop encombrant et alourdissant la barrette échographique. Avec le développement de la technique de SuperSonic Shear Imaging<sup>[70][71]</sup>, qui substitue la pression de radiation au vibreur externe, le principal défaut du prototype précédent est corrigé.

Les résultats suivants constituent donc les premiers essais cliniques à l'Institut Curie pour évaluer les performances de cette technique en tant qu'outil complémentaire au diagnostic par échographie.

---

voir Ophir et al. <sup>[107]</sup>, 1996  
 voir Ophir et al. <sup>[108]</sup>, 2000  
 voir Itoh et al. <sup>[39]</sup>, 2006  
 voir Garra et al. <sup>[41]</sup>, 1997  
 voir Hall et al. <sup>[109]</sup>, 2003  
 voir Muthupillai et al. <sup>[42]</sup>, 1995  
 voir Kruse <sup>[105]</sup>, 2000  
 voir Sinkus et al. <sup>[106]</sup>, 2005  
 voir Sinkus et al. <sup>[43]</sup>, 2005  
 voir Catheline et al. <sup>[61]</sup>, 1999  
 voir Sandrin et al. <sup>[110]</sup>, 1999  
 voir Sandrin et al. <sup>[65]</sup>, 2002  
 voir Sandrin et al. <sup>[111]</sup>, 2002  
 voir Bercoff et al. <sup>[66]</sup>, 2003  
 voir Bercoff et al. <sup>[70]</sup>, 2004  
 voir Bercoff et al. <sup>[71]</sup>, 2004

## 2 Protocole



Les essais cliniques se sont déroulés à l'Institut Curie, réputé internationalement pour ses travaux sur le cancer du sein. Le protocole a été soumis au Comité de Protection des Personnes pour la Recherche Biomédicale (CPPRB) d'île de France sous l'autorisation numéro 2349. Ce dispositif permet de conduire des études cliniques en milieu hospitalier en complément des examens de routine par participation volontaire des patients.

### Les patientes

Toutes les patientes ont reçu une notice d'information et ont donné leur consentement écrit pour participer à l'étude. Le recrutement des patientes a été effectué par les radiologues de l'Institut Curie lors des examens cliniques pour le diagnostic de lésions suspectes ou la pose d'un hameçon pré opératoire entre le 11 Septembre 2006 et le 1er Mars 2007. 15 patientes ont participé à l'étude, avec une moyenne d'âge de 53 ans (entre 24 et 75 ans).

Sur les 15 lésions suspectes, l'histologie a confirmé 11 lésions bénignes et 4 lésions malignes. Les classifications ACR, déterminées par les radiologues, étaient entre 3 et 6. Chaque lésion était située entre 10 et 30 mm de profondeur et avait un diamètre de moins de 23 mm. Toutes les lésions ont été ponctionnées et caractérisées par histologie dans le cadre de la procédure normale.

### Le matériel

L'examen échographique de routine a été réalisé avec un échographe Toshiba (Aplio XG, Toshiba Medical Systems, Puteaux) qui produit des images Bmode de haute qualité (sonde à 7.5 MHz).

L'examen Supersonic Shear Imaging a été réalisé avec l'échographe de recherche ATL HDI 1000 (Atl Philips, Bothell, WA, USA) (cf. figure 2.28) modifié par le laboratoire Ondes et Acoustique et Supersonic Imagine pour ces tests en complément de la sonde L7-4 à 5 Mhz..

Lors de la procédure, le radiologue effectuait d'abord un repérage de la lésion avec l'échographe Toshiba, puis une fois la lésion repérée, passait sur l'échographe HDI 1000. La séquence d'imagerie Supersonic shear imaging était ensuite lancée par simple pression de touche.

### Les séquences

Trois séquences différentes de Supersonic Shear Imaging ont été utilisées pour réaliser une image complète par "multizones" (cf. 2.B.2) : un cône au centre, un cône à droite et un cône à gauche.

Au total, six acquisitions ont été réalisées par patiente, trois pour reconstruire une première image (par la méthode du "multizones") avec la lésion au centre, et trois autres pour reconstruire une seconde image avec la lésion sur la droite.

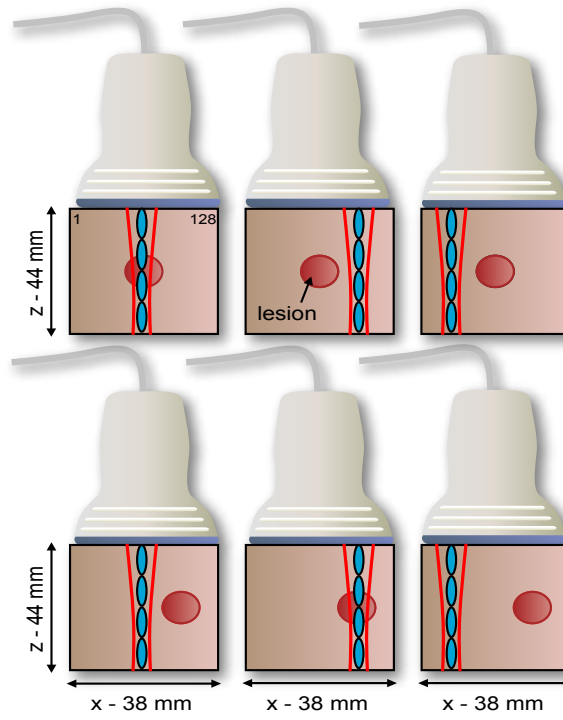


FIG. 3.3 – Sequences SSI utilisées pour le protocole sein.

Trois séquences sont utilisées (focalisation aux transducteurs 32, 64 et 96). Dans une seconde acquisition la barrette échographique est déplacée pour mettre la lésion sur le bord de l'image.

En fonction de la taille du sein, deux configurations de cônes de mach ont été utilisées avec des focalisations successives de  $150\mu s$  chacune, respectivement à :

- 5, 10, 15 et 20 mm de profondeur pour les seins de petite taille.
- 5, 15, 25 et 35 mm de profondeur pour les seins de plus grande taille.

L'imagerie ultrarapide a été réalisée à la cadence maximum possible pour l'échographe à cette profondeur d'imagerie, c'est à dire 3667 images par seconde compte tenu du multiplexeur (x2) de l'échographe. La profondeur d'imagerie est réglée sur 44 mm et 128 images sont réalisées pour le film d'échographie ultrarapide, correspondant donc à 35 ms d'acquisition.

Après chaque séquence, une pause de 200 ms est insérée par mesure de sécurité.

### Les normes

Comme on l'a vu au 2.A.1, l'utilisation des ultrasons en imagerie médicale est réglementée et soumise à des normes permettant de s'assurer de l'innocuité des doses reçues. Les normes les plus suivies étant celles énoncées par la Food and Drug Administration américaine<sup>[112]</sup>. Nous avons aussi vu que la technique de Supersonic Shear Imaging reste en deçà de ces normes dans son utilisation courante (répétition des cônes  $< 9\text{Hz}$ ).

Les valeurs de ces normes Ispta et index mécanique se calculent simplement :

Nous effectuons pour chaque cône de mach, 4 focalisations successives de  $150\mu s$  chacune. Cela représente, si l'on considère le pire des cas où toutes les focalisations auraient été réalisées au même endroit, une focalisation unique de  $\Delta t_{push} = 600\mu s$ . La durée d'une séquence étant liée à la durée d'acquisition de 35 ms environ et à la pause imposée de 100 ms, on a comme durée totale :  $\Delta T = 100 + 35 = 35\text{ms}$ .

La pression maximale enregistrée dans l'eau vaut 40 bars au maximum pour une profondeur de focalisation de 20 mm (correspondant à la focale en élévation de la barrette) ce qui revient à une pression corrigée  $P_0 = 20$  bars dans les tissus biologiques (quand on prend en compte leur atténuation de  $0.3\text{db/cm/Mhz}$  comme préconisé par la FDA<sup>[112]</sup>).

L'Ispta étant défini par :

$$Ispta = \frac{P_0^2}{2\rho_0 c} \cdot \frac{\Delta t_{push}}{\Delta T} \quad (3.1)$$

et l'index mécanique par :

$$MI = \frac{P_0}{\sqrt{f_0}} \quad (3.2)$$

voir Administration<sup>[112]</sup>, 2008

On obtient, en remplaçant avec nos paramètres acoustiques,  $600 \text{ mW/cm}^2$  pour l'Ispta (contre une recommandation FDA de  $720 \text{ mW/cm}^2$ ) et 1.42 pour l'index mécanique (contre 1.9 pour la recommandation FDA). Notons que de toute façon, la pause imposée est une pause minimale qui se traduit dans la pratique par des délais de répétition beaucoup plus long.

Les séquences proposées sont donc bien, comme prévu, en deçà des normes FDA.

### Le traitement des données

Les signaux ultrasonores sont acquis puis transférés directement depuis l'échographe vers un ordinateur pour y être stockés. Aucun traitement n'est donc effectué par l'échographe lui même outre le stockage.

Classiquement, les étapes du post-traitement sont :

- Le beamforming des signaux bruts acquis par l'échographe pour former les images échographiques.
- La corrélation des images échographiques pour visualiser l'onde de cisaillement (cf. 2.A.2).
- Le temps de vol pour calculer la vitesse de propagation de l'onde de cisaillement comme en 2.B.1.
- La recombinaison des cartes centre, droite et gauche pour former une seule image d'élasticité comme en 2.B.2.

Le traitement est entièrement automatisé même si il a été nécessaire de déterminer un jeu de paramètres optimal pour l'inversion par temps de vol. Nous avons fixé une distance de corrélation d'environ 3.5 mm et un filtrage passe-bas à 350 Hz.

La figure 3.4 montre des ondes de cisaillement se propageant *in vivo* dans le sein. On peut voir le front d'onde se propager depuis le centre de l'image vers l'extérieur.

Le profil temporel des ondes de cisaillement pris en différents points le long d'une ligne illustre la propagation de l'onde. De ce profil, il est possible par la méthode du temps de vol, d'estimer la vitesse de l'onde entre chaque points pour former une carte.

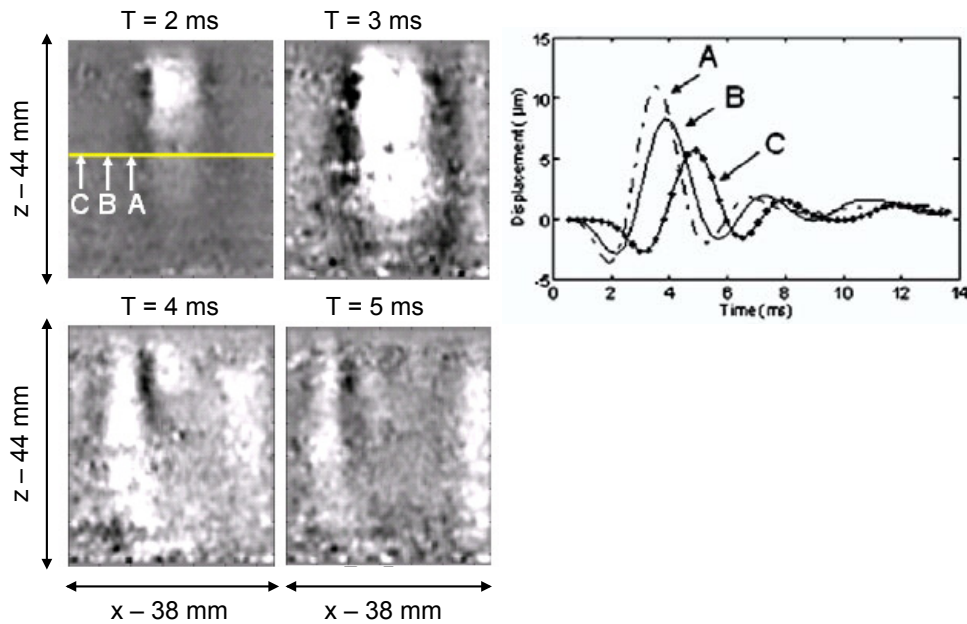


FIG. 3.4 – Propagation des ondes de cisaillement dans le sein.

Le front d'onde part du centre et se propage vers les bords de l'image. Les profils de vitesse aux points A, B et C font apparaître un décalage temporel permettant de remonter à la vitesse de cisaillement par un algorithme de temps de vol (cf. 2.B.1).

## 3 Les résultats

Sur les 15 lésions, la technique de Supersonic Shear Imaging a permis de reconstruire des cartes de toutes les lésions solides.

Nous présentons dans la suite une partie des résultats en comparant les images obtenues par Supersonic Shear Imaging et les images Bmode. La zone imagée correspond à  $38 \times 44 \text{ mm}^2$  et l'échelle d'élasticité est comprise



entre 0 et  $9 \text{ m.s}^{-1}$  en vitesse de cisaillement c'est à dire entre 0 et 240 kPa en module d'Young ( $E = 3\rho c^2$ ). Les images Bmode présentées sont celles obtenues par notre échographe modifié ATL HDI 1000 et ne correspondent donc pas à la qualité des images qui peuvent être obtenues par des échographes plus récents tel que l'échographe Toshiba Aplio utilisé par l'Institut Curie pour effectuer le diagnostic en routine.

Cependant, les images d'élasticité montrent une bonne cohérence avec les structures visibles sur l'échographie et ce même sur le tissu sain. En regardant plus précisément dans les zones correspondantes aux lésions, on s'aperçoit que les lésions bénignes et malignes apparaissent, dans cette étude, avec des élasticités moyennes différentes.

Les lésions bénignes ont une élasticité moyenne comprises entre 45 et 80 kPa (3.8 et 5.1 m/s) tandis que les lésions malignes ont une élasticité moyenne toujours au dessus de 100 kPa (5.8 m/s) et dans certains cas supérieurs à 180 kPa (7.8 m/s). On serait tenter de généraliser ce comportement mais il est reconnu<sup>[100]</sup> que certains types de cancers (donc malins) sont plus mous alors que des fibroadénomes avancés (bénins) peuvent être très durs. Nous n'avons pas été confronté à de tels cas dans cette étude mais il est certain que l'élastographie ne peut donc être l'outil unique de diagnostic des cancers du sein et doit être couplé avec l'imagerie échographique Bmode standard.

### Le tissu sain

Les images d'élasticité sur le tissu sain font apparaître une bonne corrélation avec les structures visibles en échographie comme en témoigne la figure 3.5 de la patiente 9. Sur cette image on voit bien la délimitation entre les tissus graisseux qui apparaissent plus sombre en haut de l'image échographique alors que le parenchyme, plus profond apparaît plus clair. Côté image d'élasticité, le tissu graisseux apparaît ici plus mou (bleu foncé) avec une moyenne autour de 7 kPa (1.5 m/s) alors que le parenchyme apparaît un peu plus dur (vert clair) autour de 40-50 kPa (3.6-4.1 m/s). Ces gammes d'élasticité sont caractéristiques de ce qui a pu être observé sur cette étude pour le parenchyme et les tissus graisseux.

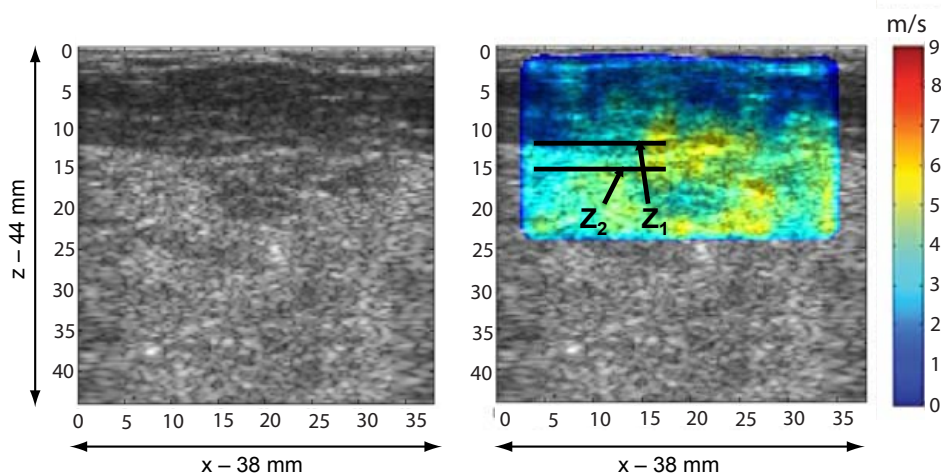


FIG. 3.5 – Image d'élasticité du tissu sein.

La carte d'élasticité est relativement homogène et fait ressortir le tissu graisseux ( $E \approx 7 \text{ kPa}$ ,  $c \approx 1.5 \text{ m/s}$ ) et le parenchyme ( $E \approx 30 \text{ kPa}$ ,  $c \approx 3.1 \text{ m/s}$ ). L'échelle est donnée entre 0 et 9 m/s (0 et 240 kPa). L'estimation de la pente sur les segments  $Z_1$  et  $Z_2$  est illustrée sur la figure 3.12.

### Les lésions malignes

Un cas typique d'ACR5 est visible figure 3.6 avec son image d'élasticité. L'image Bmode conventionnelle fait apparaître une zone hypoéchogène de 10 mm de diamètre aux contours flous et avec une zone d'ombre en dessous caractéristique de ce type de lésion. Ces caractéristiques sont d'autant plus visibles avec la machine de l'Institut Curie utilisée pour rendre les diagnostics. Pour le radiologue, ceux-ci sont autant de signes de malignité conduisant à un classement en ACR5, dernier stade de suspicion avant la confirmation en ACR6 par la biopsie. Il s'agit en effet d'un adénocarcinome ductal infiltrant de stade III avec une intense activité mitotique.

L'image d'élasticité fait clairement apparaître une région beaucoup plus dure que le reste de l'image avec une élasticité moyenne de l'ordre de 150-175 kPa (7.1-7.6 m/s). Les contours de l'image d'élasticité sont beaucoup plus nets que sur l'image échographique et la taille estimée ici à 8 x 10 mm correspond aux analyses patholo-

giques. On obtient un très bon contraste entre le parenchyme ( $\approx 40$  kPa,  $\approx 3.6$  m/s), le tissu graisseux ( $\approx 5$  kPa,  $\approx 1.3$  m/s) et l'adénocarcinome ( $\approx 170$  kPa,  $\approx 7.5$  m/s). La résolution de l'image est ici de l'ordre de 1.5 mm.

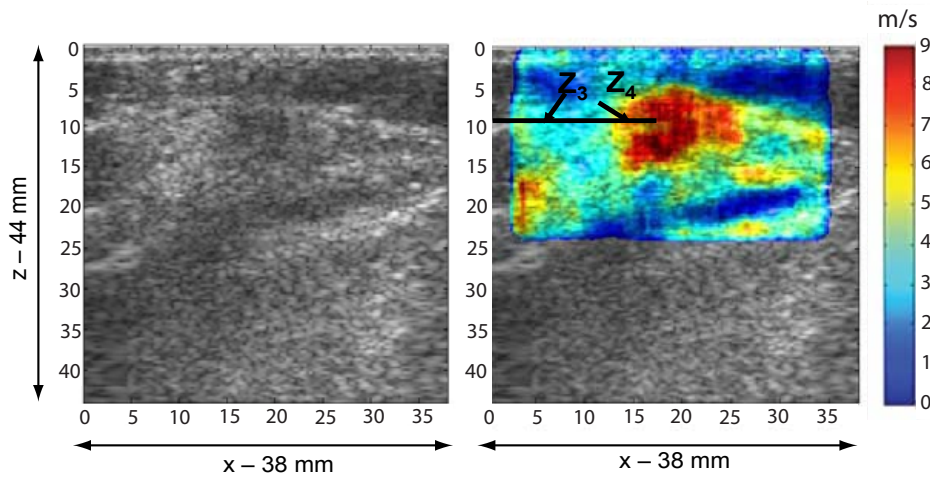


FIG. 3.6 – Image d'élasticité d'un carcinome ductal infiltrant.

Cas 1 : Carcinome Ductal Infiltrant. L'image Bmode fait apparaître une masse hypoéchogène aux contours flous avec une ombre postérieure à la lésion, la lésion est classifiée en ACR5. L'imagerie d'élasticité fait nettement apparaître une masse très dure à plus de 150 kPa (7.1 m/s). L'estimation de la pente sur les segments  $Z_3$  et  $Z_4$  est illustrée sur la figure 3.12.

Le cas suivant illustre l'intérêt de la technique pour le guidage des biopsies, en effet celle-ci est parfois difficile à réaliser lorsque la lésion est de petite taille et peu visible sur l'image échographique. Sur ce cas, l'image échographique révèle une lésion de l'ordre de 5 mm, légèrement hypoéchogène avec un contour flou. L'œil non exercé aura du mal à repérer la lésion et à la distinguer du parenchyme ambiant sain qui a à peu près la même échogénéicité. C'est typiquement le cas qui rend une biopsie difficile et peut entraîner la nécessité de pratiquer une nouvelle biopsie si le doute persiste sur le prélèvement. En revanche, l'image d'élasticité fait clairement apparaître la lésion plus dure ( $\approx 165$  kPa). Les contours sont bien visibles et la taille de l'ordre de 5 mm correspond bien à l'analyse pathologique.

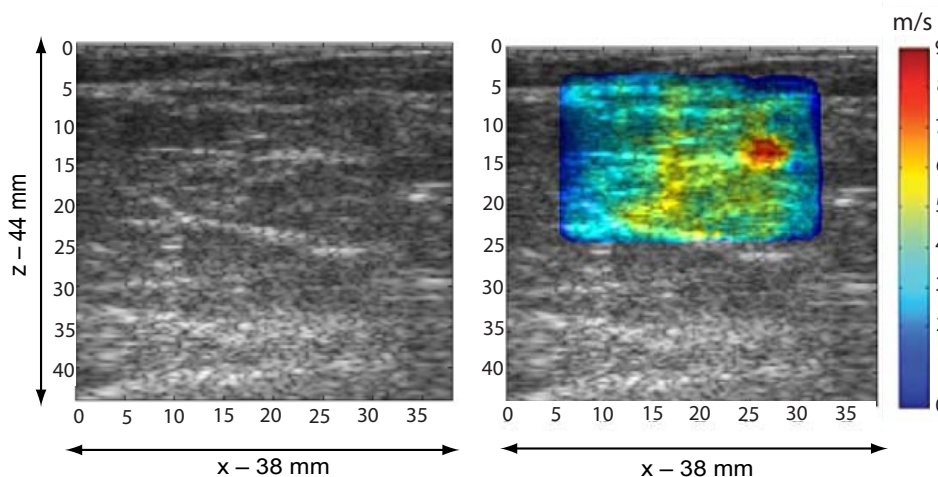


FIG. 3.7 – Image d'élasticité d'une petite lésion.

Cas 2 : L'image Bmode fait apparaître une petite zone hypoéchogène classifiée en ACR5 sans que le contraste avec le parenchyme ne soit très fort. L'imagerie d'élasticité fait, là encore, nettement apparaître la lésion comme étant plus dure que le parenchyme avec une valeur moyenne autour de 165 kPa (7.4 m/s) pour une taille avoisinant les 5 mm de diamètre. L'histologie confirmera un carcinome ductal invasif de grade III.

### Les lésions bénignes solides

Dans tous les cas de l'étude, les lésions bénignes solides (fibroadénomes ou kystes solides) apparaissent plus dures que le parenchyme mais moins dures que les lésions malignes. En moyenne, les lésions bénignes ont une

élasticité inférieure à 80 kPa (5.2 m/s) alors que les lésions malignes ont une élasticité supérieure à 100 kPa (5.8 m/s).

Un cas de lésion bénigne est présenté figure 3.8, l'image échographique fait apparaître une lésion lobulaire, hypoéchogène et homogène qui a été classifiée par les radiologues en ACR4. L'image d'élasticité fait là encore apparaître les structures visibles sur l'image échographique mais la lésion apparaît avec la même élasticité que le parenchyme ambiant (8-15 kPa, 1.6-2.2 m/s). La biopsie réalisée sur cette lésion et l'analyse histo pathologique confirment ce résultat : il s'agit bien d'un kyste solide bénin.

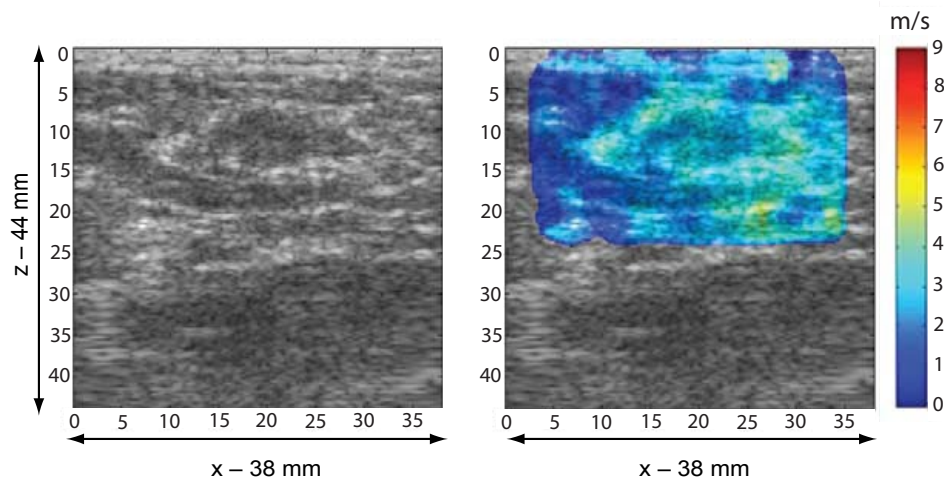


FIG. 3.8 – Image d'élasticité d'une lésion bénigne solide.

Cas 3 : L'image Bmode fait apparaître une zone légèrement hypoéchogène, homogène et classé initialement en ACR4. La biopsie guidée sous écho confirmera un kyste fibreux bénin. L'imagerie d'élasticité donne une valeur pour la lésion très proche du reste du tissu entre 12 et 27 kPa (2 et 3 m/s).

### Les kystes

Le troisième type de lésions auquel nous avons été confronté sont les kystes liquides. Les kystes sont généralement très bien décelables à l'échographie par un aspect très sombre, homogène et aux contours très nets. Les kystes étant toujours bénins, en reconnaître un permet de conclure immédiatement. Cependant, certains kystes ont un aspect plus difficile à identifier et peuvent se confondre avec un carcinome. Dans ce cas une ponction cytologique est réalisée permettant de prélever de la matière pour conclure au caractère solide ou liquide, un prélèvement liquide permettant de valider immédiatement l'hypothèse du kyste bénin.

Un premier cas est présenté figure 3.9, il s'agit d'un kyste liquide dont l'apparence échographique est typique et pour lequel aucun doute n'est permis. L'image présente une élasticité homogène dans toute l'image sauf dans la région de la lésion où l'élasticité n'est pas estimée. Ce trou dans la carte indique que l'algorithme du temps de vol n'a pas pu détecter d'onde de cisaillement soit car elles étaient trop faibles, trop perturbées ou bien tout simplement inexistantes. Comme nous le savons, les kystes sont des liquides et les ondes de cisaillement ne peuvent donc pas s'y propager. Cela se traduit ainsi soit par un champ de vitesse incohérent soit par l'observation d'un flux de liquide selon l'axe du faisceau ultrasonore (si la force de radiation est appliquée directement dans la zone liquide). L'algorithme possédant un seuil qui permet de rejeter les décorrélations importantes du déplacement transversalement (à travers le critère de qualité Q décrit en 2.B.2), la zone liquide n'est donc pas reconstruite.

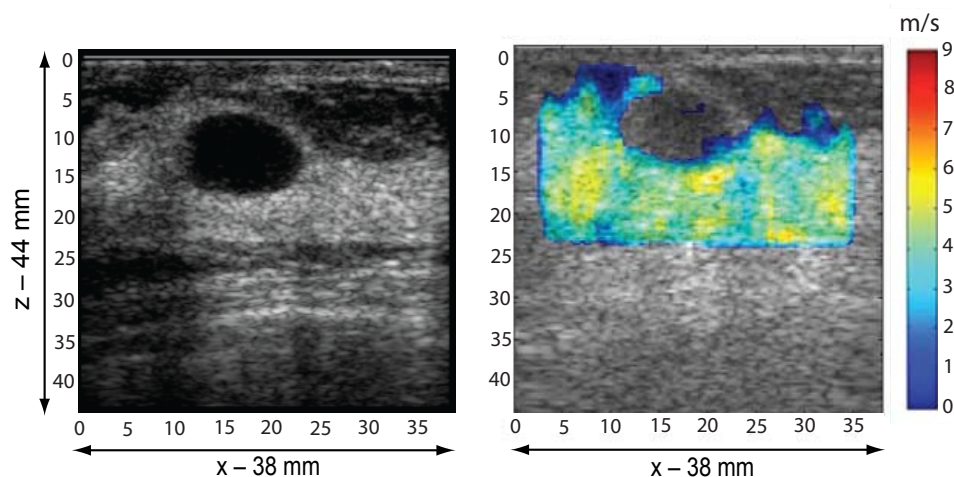


FIG. 3.9 – Image d'élasticité d'un kyste liquide.

Cas 4 : L'image Bmode fait apparaître une zone très hypoéchogène et au contour net caractéristique d'un kyste liquide bénin. L'imagerie d'élasticité permet de reconstruire le tissu solide environnant mais pas le liquide qui apparaît comme un trou dans l'image. L'utilisation d'un algorithme dédié basé sur la détection du flux généré par la pression de radiation pourrait permettre d'imager et de classer spécifiquement les kystes liquides.

Un second cas de kyste, classifié en ACR4 à l'échographie est présenté. L'image échographique est plus difficile à identifier car la région a une échogénéicité plus proche du parenchyme et ses contours sont flous. Une ponction cytologique a donc été réalisée et révéla un liquide jaune contenant des déchets et des cellules enflammées, indiquant un kyste liquide bénin. Là encore, le kyste apparaît sur l'image d'élasticité comme une zone non reconstruite de l'image épousant les contours de la lésion visible à l'échographie (figure 3.10).

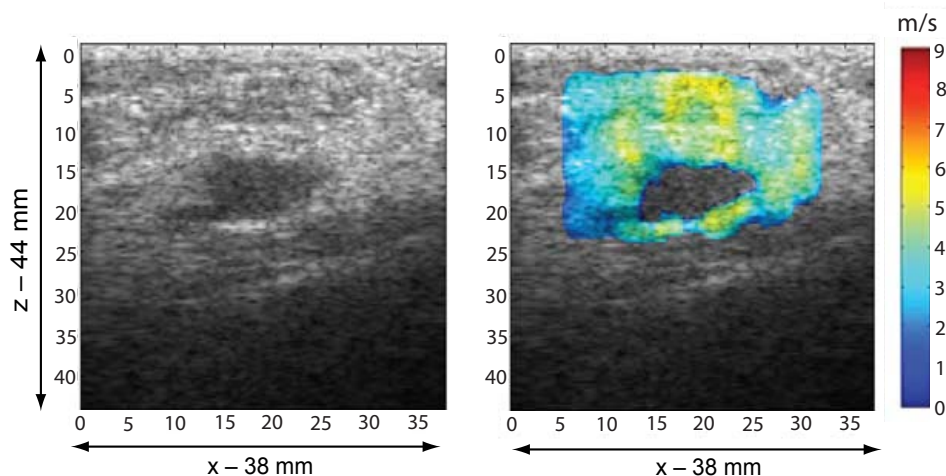


FIG. 3.10 – Image d'élasticité d'un second kyste liquide.

Cas 5 : L'image Bmode fait apparaître une zone hypoéchogène au contour incertain. La ponction cytologique permettra de vérifier la présence de liquide et donc l'hypothèse du kyste bénin. L'imagerie d'élasticité fait apparaître la lésion comme un trou puisqu'aucune onde de cisaillement n'est présente dans cette zone liquide.

La possibilité pour la technique de Supersonic Shear Imaging de détecter les kystes liquides constitue un atout majeur pour les radiologues qui peuvent alors tout de suite conclure au caractère bénin de la lésion. Un algorithme de détection de la présence de flux selon l'axe ultrasonore et l'absence d'onde de cisaillement se propageant transversalement devrait permettre une détection spécifique des kystes liquides.

### Un cas particulier

Un dernier cas est présenté figure 3.11, il s'agit d'un diagnostic extrêmement complexe où trois radiologues possédant une très grande expérience se sont trompés, à tour de rôle, sur la caractérisation de la lésion. Ceux-ci ont diagnostiqué un kyste liquide donc bénin. Cependant, suite à un prélèvement de contrôle, la cytoponction



a indiqué des cellules cancéreuses ressemblant fortement à un adénocarcinome ce qui entraîna une mastectomie. Ce n'est qu'une analyse histopathologique complète qui révéla un kyste solide bénin. Cet exemple illustre la difficulté qui existe à diagnostiquer certains cas difficiles.

L'imagerie d'élasticité fournit ici une image sur toute la zone, indiquant qu'il ne peut donc pas s'agir d'un liquide, ce qui exclut l'hypothèse du kyste liquide. De plus, la valeur moyenne de l'élasticité dans la lésion est inférieure à 100 kPa ce qui favorise l'hypothèse d'une lésion bénigne de type fibrotique comme conclut par la dernière analyse histopathologique. Ce cas particulier illustre comment l'imagerie d'élasticité aurait pu permettre d'infirmer ou tout du moins de questionner, à la fois l'hypothèse initiale de kyste et l'hypothèse suivante d'adénocarcinome.

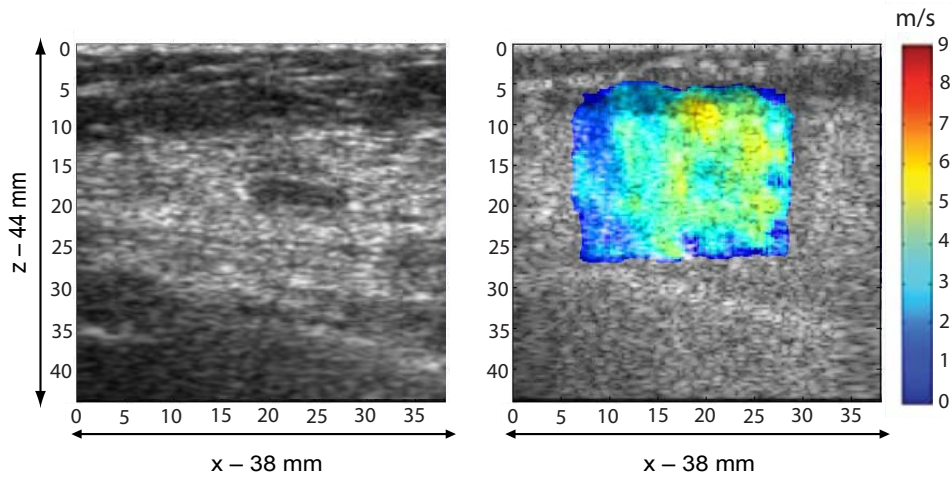


FIG. 3.11 – Image d'élasticité d'une lésion suspecte.

Cas 6 : Le diagnostic par échographie est un kyste liquide, pour une ponction cytologique, c'est un adénocarcinome et ce n'est qu'une histopathologie après mastectomie qui révéla un kyste fibreux solide. L'image d'élasticité favorise l'hypothèse d'un cas bénin solide.

## 4 Discussion

Tous ces résultats sont encourageants pour des premiers essais. Ils illustrent les possibilités offertes par l'élastographie et plus particulièrement le Supersonic Shear Imaging pour le diagnostic du cancer du sein à travers plusieurs types de lésions courantes.

Ils doivent être suivis par de nombreuses autres campagnes qui permettront de perfectionner la technique et établir ou non son efficacité clinique. Pour cela, un avenant de 50 patientes a déjà été réalisé à l'Institut Curie avec le nouvel échographe V1.

### Ondes et élasticité

Le premier constat est que la technique du Supersonic Shear Imaging permet bien de générer des ondes de cisaillement dans le sein *in vivo*, ondes qui se propagent sur plusieurs centimètres.

Quelques exemples des ondes correspondantes à certaines images précédentes et illustrant la vitesse mesurée dans certaines zones ont été analysés. Ces résultats montrent que les vitesses mesurées correspondent bel et bien à une propagation d'onde. L'onde est représentée pour une ligne de l'image suivant l'axe de propagation en ordonnée et par rapport au temps en abscisse. Les segments  $Z_1, Z_2, Z_3$  et  $Z_4$  examinés sont positionnés respectivement sur les figures 3.5 et 3.6 ci-dessus. Sur ces profils, la pente équivalente est représentée à la main en pointillés, sa valeur correspond à la vitesse de groupe que l'on estime et doit donc correspondre aux valeurs estimées par l'algorithme du temps de vol. On voit bien la différence de pente entre ces différents segments et des valeurs peuvent être ainsi estimées géométriquement : on trouve respectivement  $c_1 = 1.7\text{ m/s}$ ,  $c_2 = 3.1\text{ m/s}$ ,  $c_3 = 3.2\text{ m/s}$  et  $c_4 = 6.6\text{ m/s}$  ce qui correspond à 8.7 kPa (tissus graisseux), 27.9 kPa (parenchyme), 130.7 kPa (carcinome ductal invasif) et 30.7 kPa (parenchyme). On retombe bien ainsi sur les valeurs estimées par l'algorithme du temps de vol.

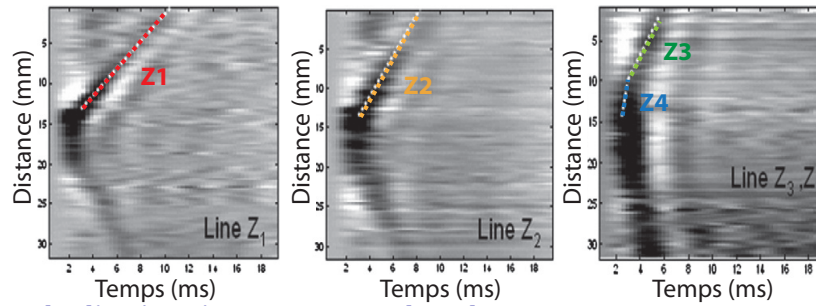


FIG. 3.12 – Exemple d'estimation par temps de vol.

Estimation de la pente par temps de vol sur les segments  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$  et  $Z_4$  sur les images des figures 3.5 et 3.6. On peut retrouver géométriquement la pente donnée par le temps de vol sur ces segments avec respectivement  $c_1 = 1.7\text{m/s}$ ,  $c_2 = 3.1\text{m/s}$ ,  $c_3 = 3.2\text{m/s}$  et  $c_4 = 6.6\text{m/s}$  ce qui correspond aux valeurs données sur les cartes d'élasticité.

Les images obtenues montrent également que la technique permet de visualiser les structures présentes dans un tissu sain et de discriminer les tissus graisseux du parenchyme : pour toutes les patientes, le tissu graisseux apparaît avec une élasticité autour 5 à 10 kPa (1.3 à 1.8 m/s) tandis que le parenchyme a une élasticité autour de 30 kPa (3.2 m/s). La plupart des lésions malignes ont une élasticité supérieure à 100 kPa (5.8 m/s) avec une moyenne à  $179 \pm 41$  kPa (7.7 m/s) tandis que les lésions bénignes comme les fibroadénomes ont une élasticité inférieure à 60 kPa (4.5 m/s) avec une moyenne à  $55 \pm 21$  kPa (4.3 m/s).

Si les valeurs obtenues sont légèrement supérieures aux valeurs de la littérature pour ce type de lésion<sup>[24] [113] [43] [106]</sup>, c'est probablement que la technique utilisée génère des ondes de cisaillement à plus haute fréquence (de 100 à 400 Hz) et que la dispersion joue un rôle important dans le sein conduisant à une valeur plus élevée de la vitesse de groupe lorsque l'onde a des composantes fréquentielles élevées (cf. chapitre 4). Les quelques mesures d'élasticité à plus hautes fréquences semblent corroborer cette interprétation<sup>[105]</sup>.

### Intérêt clinique

La technique offre plusieurs avantages pour le radiologue.

D'abord pratique : outre sa facilité d'utilisation pour un échographiste étant donné qu'elle constitue simplement une mode supplémentaire intégré à un échographe, la technique n'est pas opérateur dépendant puisqu'aucune compression manuelle n'est utilisée.

Ensuite clinique, puisque l'on voit que la technique permet de retrouver des structures existantes (visibles à l'échographie) et permet de donner de façon quantitative l'élasticité d'une lésion, paramètre qui semble bien se corrélérer avec sa nature maligne ou bénigne. Elle permet aussi de donner des informations sur sa taille et sa position même pour les petites lésions difficiles à visualiser sur l'image échographique standard.

Un autre point important est sa faculté à discriminer un solide d'un liquide ce qui pourrait permettre de détecter très simplement les kystes liquides et éviter des ponctions cytologiques inutiles<sup>[114]</sup>.

Déjà, les derniers résultats sur le nouvel essai sur 41 patientes réalisées à l'institut Curie avec le nouvel échographe V1 semblent confirmer ce que l'on a observé ici (cf. figure 3.13). Les lésions malignes sont très dures avec une élasticité supérieure à 100 kPa et en moyenne autour de 160 kPa, les lésions bénignes, beaucoup plus molles, ne dépassent pas les 90 kPa avec une moyenne autour de 50 kPa.

voir Sarvazyan et al.<sup>[24]</sup>, 1995

voir Plewes et al.<sup>[113]</sup>, 2000

voir Sinkus et al.<sup>[43]</sup>, 2005

voir Sinkus et al.<sup>[106]</sup>, 2005

voir Kruse<sup>[105]</sup>, 2000

voir Nightingale et al.<sup>[114]</sup>, 1995

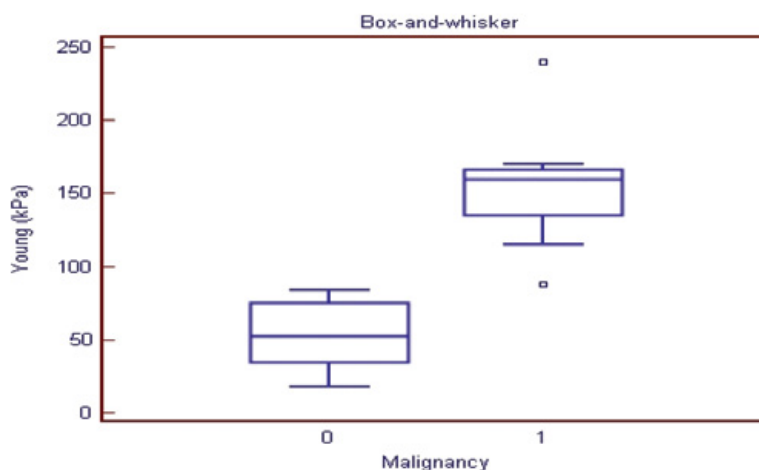


FIG. 3.13 – Elasticité des lésions bénignes et malignes sur la nouvelle étude.

On obtient sur le nouvel essai clinique constitués de 41 patientes encore une bonne corrélation entre élasticité de la lésion et degré de malignité avec une moyenne à 160 kPa pour les lésions malignes et à 50 kPa pour les lésions bénignes. Ces résultats viennent conforter les mesures réalisées ici. *Graphique A. Athanasiou, Institut Curie.*

Bien entendu, ces hypothèses doivent désormais être validées sur des essais cliniques à beaucoup plus large échelle mais ces premiers essais ont permis de déterminer les cas cliniques envisageables pour l'utilisation de la technique du Supersonic Shear Imaging et son apport possible dans le diagnostic du cancer du sein.

### Perspectives

Outre la conduite de nombreux essais par l'équipe de Supersonic Imagine, la technique va certainement bénéficier de nombreuses améliorations liées à ces essais mais aussi à la poursuite de la recherche et de l'ingénierie dédiée à ce mode d'imagerie. Il faut aussi garder à l'esprit que ces essais ont été réalisés avec un échographe vieux de 10 ans et modifié pour pouvoir supporter le mode SSI. Les nouvelles machines dédiées, bénéficiant de technologies bien plus modernes devraient permettre une nette amélioration des performances et de la qualité des images. Les premières machines de Supersonic Imagine sont actuellement en phase de test dans une vingtaine d'hôpitaux tandis que les premiers échographes intégrant ce nouveau mode d'imagerie devraient être disponibles sur le marché dès la fin 2008. C'est donc l'aboutissement de ces recherches pour le laboratoire Ondes et Acoustique qui doit maintenant se tourner vers d'autres pistes de recherches qu'elles soient cliniques comme le foie ou plus fondamentales comme l'étude de la dispersion des ondes de cisaillement *in vivo*.

## B Elastographie du foie

### 1 Enjeux cliniques

#### La cirrhose du foie

Comme le cancer du sein, la cirrhose du foie est un problème de santé publique majeur.

La cirrhose du foie est une maladie chronique, diffuse et irréversible des cellules hépatiques.

La destruction de ces cellules est généralement suivie de lésions de fibrose. Une fois la fibrose installée, la circulation du sang est gênée et les cellules hépatiques régénérées ne peuvent remplir leur rôle.

Les principales causes en sont l'alcoolisme (50%) et l'hépatite virale (40%). Les cirrhoses sont responsables de plus de 15000 décès par an en France et plus de 12 millions dans le monde chaque année selon l'Organisation Mondiale de la Santé.

Il n'existe pas de traitement curatif de la cirrhose, on ne peut qu'en limiter les effets par un sevrage absolu en alcool, des diurétiques et un traitement des complications. Lorsque cela ne suffit pas une greffe de foie peut être envisagée.

La détection du stade fibrotique du foie est donc un outil clinique important qui permet en outre le diagnostic et le suivi des cirrhose<sup>[115]</sup>. Elle permet aussi d'évaluer l'efficacité et de suivre les différents traitements anti-fibrotiques qui peuvent être proposés à un patient.

#### Les techniques d'évaluation du stade fibrotique

Aujourd'hui le "gold standard" pour l'évaluation du stade fibrotique du foie reste la biopsie et l'histologie<sup>[116] [117]</sup>.

A partir d'un prélèvement, l'anapathe estime le grade de sévérité de la cirrhose, celui-ci est basé, en France, sur la classification Metavir qui prend en compte l'activité (A), c'est à dire l'évolution de la cirrhose, et la fibrose (F). Elle se présente ainsi :

Activité (grade) :

- A0 = sans activité
- A1 = activité minime
- A2 = activité modérée
- A3 = activité sévère

Fibrose (stade) :

- F0 = sans fibrose
- F1 = fibrose portale sans septa (cloison)
- F2 = fibrose portale et quelques septa (cloisons)
- F3 = fibrose septale pré-cirrhose
- F4 = cirrhose

Mais la biopsie reste par nature un procédé invasif et douloureux, sans compter que la nécessité de réaliser plusieurs biopsies successives peut entraîner de sérieuses complications<sup>[118] [119] [120]</sup>. Le biopsie a aussi l'autre inconvénient de ne refléter précisément qu'une zone réduite du foie. Cela peut influencer le diagnostic car la fibrose se développe le plus souvent de façon hétérogène et une biopsie peut donc se révéler différente d'une région à l'autre du foie et témoigner d'un état autre que celui général de l'organe<sup>[121] [122]</sup>. Elle peut aussi s'avérer opératoire dépendant si les habitudes de prélèvement et l'histologie ne sont pas suffisamment standardisées parmi les utilisateurs<sup>[123] [124]</sup>.

---

voir Pinzani et al. <sup>[115]</sup>, 2005  
 voir Afdhal <sup>[116]</sup>, 2003  
 voir Ishak et al. <sup>[117]</sup>, 1995  
 voir Friedman <sup>[118]</sup>, 2003  
 voir Cadranel et al. <sup>[119]</sup>, 2003  
 voir Castera et al. <sup>[120]</sup>, 1999  
 voir Regev et al. <sup>[121]</sup>, 2002  
 voir Maharaj et al. <sup>[122]</sup>, 1986  
 voir Bedossa et al. <sup>[123]</sup>, 1988  
 voir Group <sup>[124]</sup>, 1994

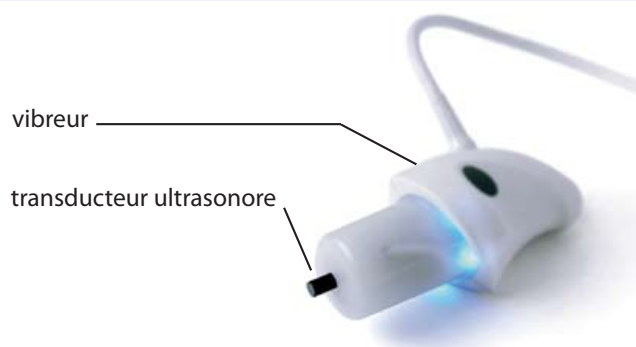


Pour pallier à cette série d'inconvénients, de nouvelles techniques ont été mises au point et en particulier les tests biochimiques hématologiques non invasifs, basés sur la présence de certains marqueurs dans le sang <sup>[125] [126] [127] [128]</sup>. Le plus connu est le fibrotest qui permet de tester, par une simple prise de sang, la présence de marqueurs qui seraient corrélés à l'état fibrotique du foie <sup>[129]</sup>. Cependant, la sensibilité et la spécificité de ce type de tests sont encore largement débattues (plus exactement le lien entre la fibrose et les marqueurs testés reste discuté) <sup>[130]</sup>. De plus, ces indicateurs peuvent être simultanément révélateurs d'autres troubles hépatiques comme l'inflammation systémique qui peut modifier le résultat du test et donc le diagnostic <sup>[131] [132]</sup>. Côté imagerie, l'IRM a été utilisé pour faciliter le guidage des biopsies. Cependant, l'image IRM, les images CT rayons X ou l'échographie seules ne permettent pas une caractérisation satisfaisante de l'état fibrotique du foie en particulier au stade précoce <sup>[133] [134]</sup>.

### Le rôle de l'élastographie

Tout laisse à penser que l'élastographie possède un véritable potentiel pour devenir une méthode de référence dans la détection et la caractérisation de la fibrose <sup>[135] [63] [133]</sup>.

Le premier prototype d'élastographie impulsionnelle 1D (cf. 1.C.2) <sup>[111]</sup> développé au laboratoire Ondes et Acoustique entre 1994 et 2003 est commercialisé depuis 5 ans sous le nom de Fibroscan par la société Echosens <sup>[63]</sup>. Cet appareil permet de donner une évaluation de l'élasticité du foie en un point de façon non invasive grâce à un système simple à utiliser. Un vibreur donne un coup entre les côtes et un transducteur ultrasonore acquiert la propagation de l'onde de cisaillement ainsi générée (cf. figure 1.15). De nombreuses études ont démontré une bonne corrélation entre l'élasticité mesurée par cette technique et le stade fibrotique du foie, ce dernier étant déterminé par des biopsies et la batterie de tests sanguins cités plus haut <sup>[132] [136] [137] [138]</sup>. En revanche, le fibroscan ne peut estimer l'élasticité que dans une petite région d'intérêt peu représentative de l'organe entier.



**FIG. 3.14 – La sonde du fibroscan.**

Elle est constituée d'un vibreur qui donne une impulsion autour de 50 Hz en intercostal, un transducteur ultrasonore unique permet de mesurer le déplacement du tissu ainsi généré et d'en déduire la vitesse de propagation de l'onde de cisaillement dans le foie et donc son élasticité.

Après de nombreuses études, une grille de corrélation entre l'élasticité mesurée par le Fibroscan (module d'Young mesuré à 50 Hz) et le score Métavir a été établie :

- 
- voir Wai et al. <sup>[125]</sup>, 2003
  - voir Suzuki et al. <sup>[126]</sup>, 2005
  - voir Patel et al. <sup>[127]</sup>, 2003
  - voir Ono et al. <sup>[128]</sup>, 1999
  - voir Imbert-Bismut et al. <sup>[129]</sup>, 2001
  - voir Bataller and Brenner <sup>[130]</sup>, 2005
  - voir Stauber and Lackner <sup>[131]</sup>, 2007
  - voir Beaugrand <sup>[132]</sup>, 2006
  - voir Klatt et al. <sup>[133]</sup>, 2006
  - voir Aguirre et al. <sup>[134]</sup>, 2006
  - voir Yeh et al. <sup>[135]</sup>, 2002
  - voir Sandrin et al. <sup>[63]</sup>, 2003
  - voir Sandrin et al. <sup>[111]</sup>, 2002
  - voir Castéra et al. <sup>[136]</sup>, 2005
  - voir Foucher et al. <sup>[137]</sup>, 2005
  - voir Saito et al. <sup>[138]</sup>, 2004

- F0 = 4.2 kPa
- F1 = 5.5 kPa
- F2 = 7.2 kPa
- F3 = 10 kPa
- F4 = 22 kPa

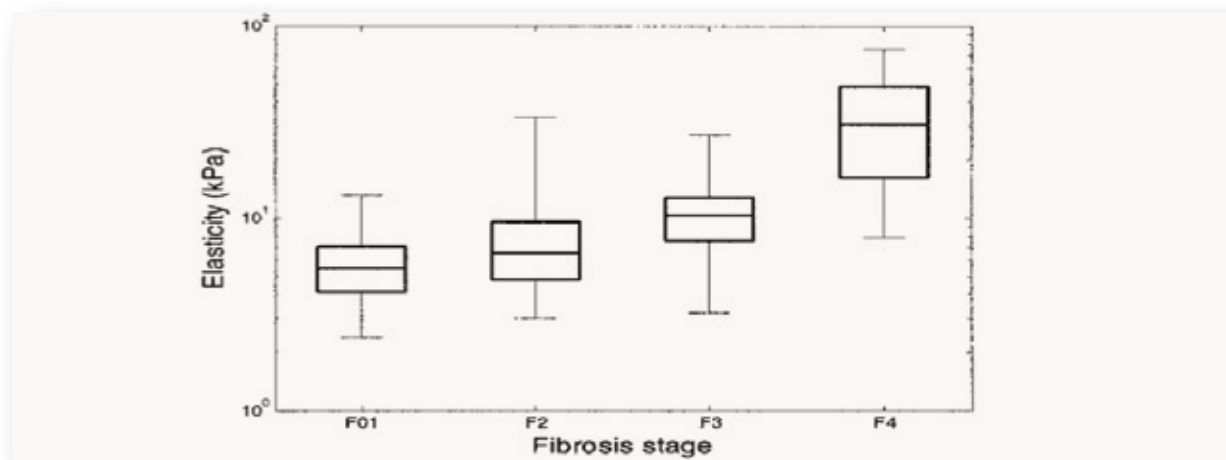


FIG. 3.15 – *Source : Ziol 2005<sup>[139]</sup>* – La corrélation entre élasticité par Fibroscan et score Metavir. L'échelle d'élasticité (module d'Young à 50 Hz) est logarithmique. La mesure d'élasticité permet d'estimer le stade de fibrose. Etude menée sur 327 patients atteints d'hépatite C. Les valeurs et barres d'erreur sont en partie liées à la mesure par Fibroscan.

Reposant toujours sur la corrélation entre élasticité et fibrose, l'élastographie par IRM a aussi montré récemment sa faisabilité pour évaluer le stade fibrotique du foie<sup>[133] [45] [48]</sup> bien que le coût reste prohibitif pour envisager une utilisation clinique répandue et lourde à utiliser comparativement à des techniques plus légères comme le Fibroscan. L'élastographie par IRM a cependant le grand avantage de pouvoir acquérir tout le volume du foie et donc d'estimer bien mieux l'état général de celui-ci.

Les techniques d'élastographie 2D peuvent, là aussi, présenter un avantage important car elles permettent un bon compromis entre simplicité du fibroscan et performances de l'élastographie par IRM. Bien plus simples et beaucoup moins chères à utiliser que l'IRM, elles permettent néanmoins de fournir des images complètes et utiles pour visualiser le développement de la fibrose, souvent hétérogène, et donner un score global de l'élasticité beaucoup plus représentatif de l'état de l'organe car moyenné sur une plus grande région d'intérêt.

Il est à noter que comme en IRM, l'imagerie d'élasticité pourrait permettre de guider des ponctions vers les zones où la fibrose est la plus développée et ainsi éviter de ponctionner une partie saine d'un foie malade.

Parmi les techniques classiques d'élastographie présentées en 1.C.2, l'élastographie statique ne peut-être appliquée au foie pour deux raisons :

- Il est très difficile de comprimer le foie qui est protégé par les côtes et encore plus de contrôler cette compression. Cependant certaines études montrent la possibilité d'une compression statique du foie<sup>[140]</sup>.
- La corrélation entre valeur d'élasticité et stade fibrotique repose sur une échelle précise. L'élasticité doit donc être évaluée de façon quantitative ce qui n'est pas le cas de l'élastographie statique qui tout au plus permet une imagerie de contraste à travers l'élastogramme.

La technique du ARFI (cf. 1.C.2) a aussi été proposée. Rappelons qu'avec cette approche, la pression de radiation est utilisée pour estimer successivement l'élasticité sur plusieurs lignes de l'image (cf. figure 1.13). L'inconvénient étant que le nombre de tirs nécessaires à la reconstruction d'une image complète impose un temps d'acquisition très long ce qui génère des artefacts liés à la respiration du patient<sup>[56]</sup>.

Au final, la technique de Supersonic Shear Imaging comporte de nombreux atouts séduisants :

- La pression de radiation permet de s'affranchir d'un vibreur qui reste peu efficace à cause des côtes.
- L'imagerie 2D permet la reconstruction de cartes ou une estimation globale plus fiable de l'élasticité.

---

voir Huwart et al. <sup>[45]</sup>, 2006  
 voir Huwart et al. <sup>[48]</sup>, 2008  
 voir Friedrich-Rust et al. <sup>[140]</sup>, 2007  
 voir Fahey et al. <sup>[56]</sup>, 2006

– Le temps d’acquisition toujours inférieur à la seconde permet de s’affranchir des mouvements respiratoires. Il reste donc désormais à démontrer la faisabilité de la technique *in vivo*. En particulier la possibilité de générer une onde dans le foie par pression de radiation ultrasonore à partir de l’espace intercostal et la capacité à donner une valeur d’élasticité à la fois précise et répétable. C’est ce qui est proposé dans cette étude réalisée sur une quinzaine de volontaires sains et ouvrant la porte à de futurs essais cliniques sur des patients malades.

## 2 Protocole

Le protocole est construit pour démontrer la faisabilité de l’application de la technique au foie à travers trois points :

- la répétabilité de l’estimation.
- la variation inter individus dans un groupe de volontaires sains.
- la capacité à reconstruire des cartes d’élasticité.

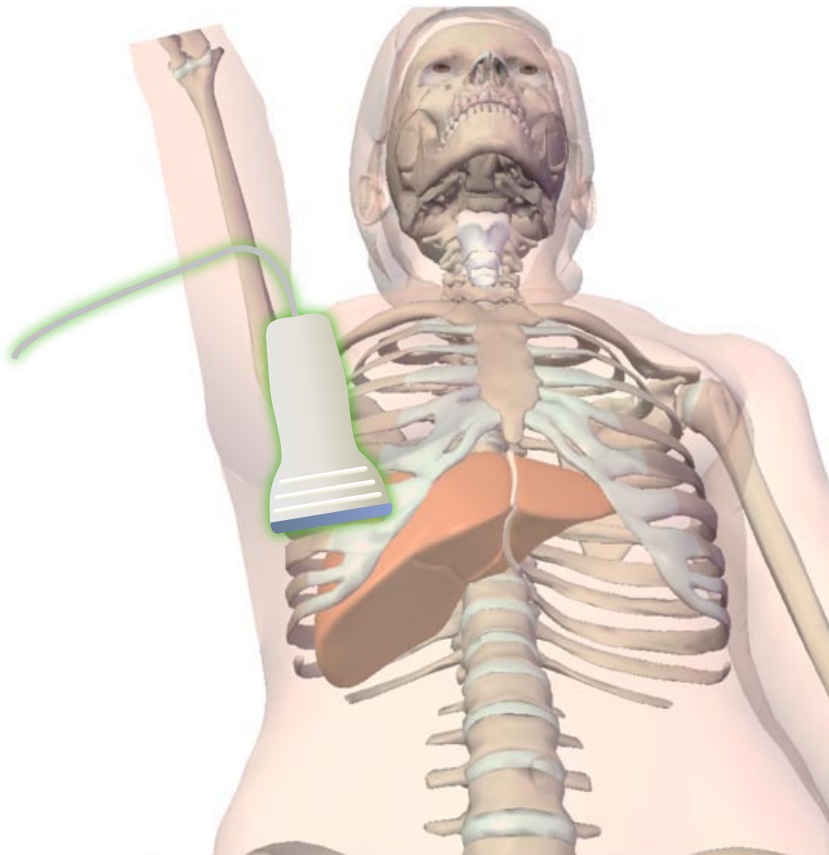
### Les volontaires

Les volontaires sont au nombre de quinze. Sains, ils doivent donc se situer en stade fibrotique F0 ou F1 tout au plus.

Les volontaires ont donné leur accord écrit pour la participation à l’étude après avoir été pleinement informé de la nature et des objectifs de l’étude.

La répétabilité a été étudiée plus particulièrement sur le volontaire 11 qui a bien voulu accepter ces tests complémentaires.

Les volontaires, assis confortablement, ont le bras droit levé au dessus de la tête. La sonde échographique est ensuite positionnée en intercostal et lorsque l’image échographique du foie est jugée satisfaisante la séquence de Supersonic Shear Imaging est lancée. Durant le court laps de temps de la séquence SSI (quelques secondes), il est demandé au sujet de bloquer sa respiration.



**FIG. 3.16 – Positionnement de la sonde échographique pour les mesures sur le foie.**

La sonde est placée en intercostal, le volontaire retient sa respiration et a le bras droit derrière la tête pour écarter au maximum les côtes.

### Le matériel

Pour cette série d'essais, nous avons utilisé l'échographe commercial ATL HDI 1000 modifié initialement pour les essais cliniques sur le cancer du sein. Il est utilisé avec la sonde Philips ATL L7-4 à 5 Mhz.

L'échographe est d'abord utilisé en mode standard pour permettre un bon positionnement de la sonde puis la séquence de Supersonic Shear Imaging est lancée. L'échographe transfère ensuite les signaux ultrasonores bruts sur un ordinateur où ils sont stockés.

### Les séquences

Trois séquences ont été définies pour le foie correspondant à trois cônes de Mach, un au centre, un à droite et un à gauche. Ces trois séquences permettent la reconstruction d'une image complète par la méthode du "multizones" décrite en 2.B.2 et déjà utilisée au cours des essais sur le sein (cf. 3.A).

Chaque cône de Mach est généré en focalisant quatre pushes successifs de  $150\mu s$  chacun aux profondeurs  $z=20, 25, 30$  et  $35$  mm. L'ouverture est fixée à  $f/d=1.5$ .

La zone d'imagerie est ici fixée à  $37$  mm de profondeur.

Une pause de sécurité de  $200$  ms est insérée automatiquement à la fin de chaque séquence. Ici aussi, les temps d'écriture disque des données brutes sur le disque dur de l'échographe empêche d'enchaîner les séquences trop rapidement ( $>9$  Hz) et donc de risquer un échauffement des tissus.

### Les normes

L'innocuité des séquences utilisées se démontrent comme pour les séquences utilisées sur le sein (cf. 3.A.2), en calculant les valeurs d'Ispta et d'index mécanique (cf. 2.A). Notre séquence peut être modélisée, dans le pire des cas, par une seule focalisation de  $\Delta t_{push} = 4 * 150 = 600\mu s$ . Si nous faisons abstraction des temps d'écriture disque et autres temps morts, la période minimale de répétition de la séquence est donnée par le temps d'acquisition (de  $35$  ms environ) et la pause suivant chaque séquence, on a donc  $\Delta T = 200 + 35 = 235ms$  au minimum.

Comme pour les essais sur le sein, la pression maximale enregistrée dans l'eau vaut  $40$  bars au maximum pour une profondeur de focalisation de  $20$  mm (correspondant à l'élévation de la barrette) ce qui revient à une pression corrigée  $P_0 = 20$  bars dans les tissus biologiques (quand on prend en compte leur atténuation de  $0.3db/cm/Mhz$  comme préconisé par la FDA).

L'Ispta étant défini par :

$$Ispta = \frac{P_0^2}{2\rho_0 c} \cdot \frac{\Delta t_{push}}{\Delta T} \quad (3.3)$$

et l'index mécanique par :

$$MI = \frac{P_0}{\sqrt{f_0}} \quad (3.4)$$

On obtient pour l'Ispta  $360 mW/cm^2$  contre  $720 mW/cm^2$  au maximum pour la recommandation FDA et  $1.42$  pour l'index mécanique contre  $1.9$  au maximum pour la recommandation FDA.

Sans surprise les séquences proposées sont bien dans les limites imposées par la FDA et ne peuvent conduire ni à une élévation de température trop importante ni à de la cavitation.

### Le traitement des données

Le traitement des données est effectué dans un second temps, l'échographe ne pouvant enregistrer en mode ultrarapide que signaux ultrasonores bruts.

Pour obtenir les champs de vitesse du tissu, il nous faut donc réaliser les opérations suivantes en post traitement :

- Le beamforming des signaux bruts.
- La corrélation des images échographiques deux à deux.

Nous avons ici deux objectifs :

- Une mesure d'élasticité globale la plus fiable possible pour déterminer le stade de fibrose.
- Des images d'élasticité du foie pour évaluer la progression hétérogène de la fibrose.

Rappelons que pour l'algorithme du temps de vol, on corrèle  $s(t) = u(x - \frac{dx}{2}, z, t)$  avec  $s(t+dt) = u(x + \frac{dx}{2}, z, t)$  pour obtenir en chaque point  $(x,z)$  la vitesse de cisaillement  $c_s(x, z) = \frac{dx}{dt}$  puis l'élasticité  $E(x, z) = 3\rho c_s^2$ .

Etant donné que l'échelle de correspondance entre élasticité et stade de fibrose est très précise, nous cherchons à améliorer au maximum la précision de la mesure d'élasticité. Pour ce faire nous proposons d'utiliser différentes distances  $dx$  qui conduisent à obtenir plusieurs estimations quasi indépendantes de la vitesse de cisaillement

pour chaque point (estimation globale multiéchelle, cf. 2.B.3 et figure 2.27)

Au final pour remplir nos deux objectifs il faut :

- Pour la mesure d'élasticité globale : prendre la médiane sur la zone d'intérêt et pour plusieurs distances de corrélation  $dx$ . La zone d'intérêt est choisie sur l'image échographique pour éviter le muscle intercostal et la zone de push.
- Pour les images d'élasticité : recombinaison des cartes centre, droite et gauche obtenues par le temps de vol afin de former une seule image.

### Les mesures

Dans le cas de l'évaluation de la répétabilité, les mesures ont été réalisées 50 fois en utilisant la séquence gauche uniquement sur un volontaire.

Pour le reste des mesures, on utilise l'ensemble des trois séquences pour donner une valeur unique d'élasticité globale en moyennant la valeur obtenue par chaque séquence. Cette approche permet de réduire la variance de la mesure tout en permettant d'utiliser des zones d'intérêt dans l'ensemble de l'image et donc d'obtenir une valeur plus représentative de la zone complète.

La mesure est généralement répétée indépendamment 5 fois pour pouvoir donner des barres d'erreur.

Il est à noter que les normes sont toujours respectées puisque les pauses sont toujours réalisées après chaque séquence pour empêcher toute élévation de température.

## 3 Résultats

Les premiers résultats sont très encourageants et démontrent la possibilité de générer des ondes de cisaillement *in vivo* dans le foie à travers l'espace intercostal, la bonne répétabilité et reproductibilité des mesures d'élasticité, la faible variabilité sur un groupe témoin ainsi que la possibilité de générer des images d'élasticité du foie *in vivo*.

### Ondes de cisaillement *in vivo* et élasticité

La figure 3.17 montre la propagation *in vivo* des ondes de cisaillement générées par Supersonic Shear Imaging, le cône est généré successivement à gauche, au centre et à droite de l'image.

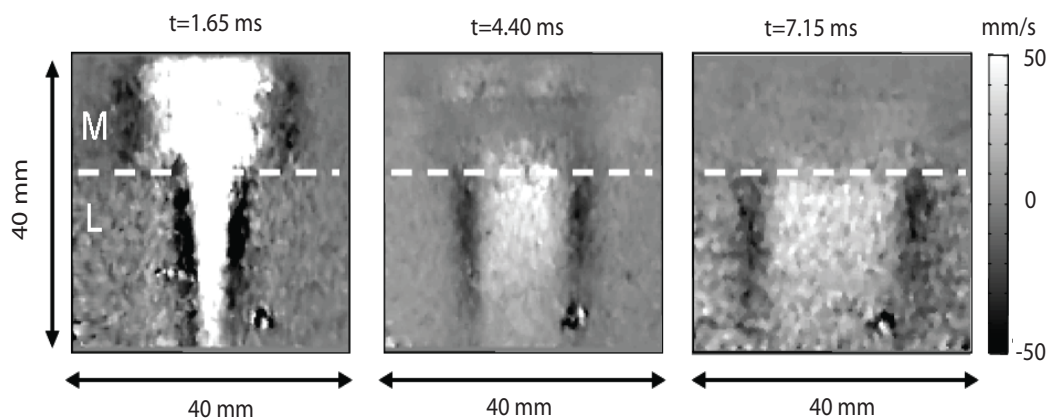


FIG. 3.17 – Propagation des ondes de cisaillement dans le foie.

Le front d'onde part du centre et se déplace vers les bords de l'image. La zone de décorrélation au centre, légèrement à droite et en bas de l'image correspond à une veine, donc à du liquide où le cisaillement ne se propage pas. Le haut de l'image (M) correspond au muscle intercostal, l'onde de cisaillement s'y propage rapidement alors que le foie correspond seulement au bas de l'image (L). L'onde s'y propage plus lentement.

Sur ces images on peut remarquer que l'onde avance plus vite sur le haut de l'image, cela correspond en fait au muscle intercostal visible sur l'échographie de la figure 3.20. Pour la mesure d'élasticité, il convient donc de choisir précisément la zone d'intérêt pour éviter le muscle.

### Répétabilité

La répétabilité de la mesure d'élasticité globale a été évaluée en répétant 50 fois la mesure sans déplacer la sonde (répétition seulement de la mesure). Le volontaire pouvait bien entendu respirer entre deux mesures mais il devait retenir sa respiration durant le temps d'acquisition de l'ordre de deux secondes.

La figure 3.18 montre ces 50 mesures, l'échelle étant en mètre par seconde. La moyenne de la vitesse de cisaillement pour ces mesures est de 1.46 m/s pour un écart-type de 0.04 m/s seulement ce qui correspond à une erreur relative de 2.7%. En terme d'élasticité, cela se traduit par une élasticité moyenne de 6.38 kPa et un écart-type de 0.37 kPa. Ces valeurs sont donc très stables même si la moyenne est plus élevée que les valeurs données par le Fibroscan pour un foie sain. Nous verrons dans la discussion et surtout au chapitre 4 que cela est en fait dû à la dispersion de l'onde et au contenu fréquentiel plus riche de l'onde générée par Supersonic Shear Imaging.

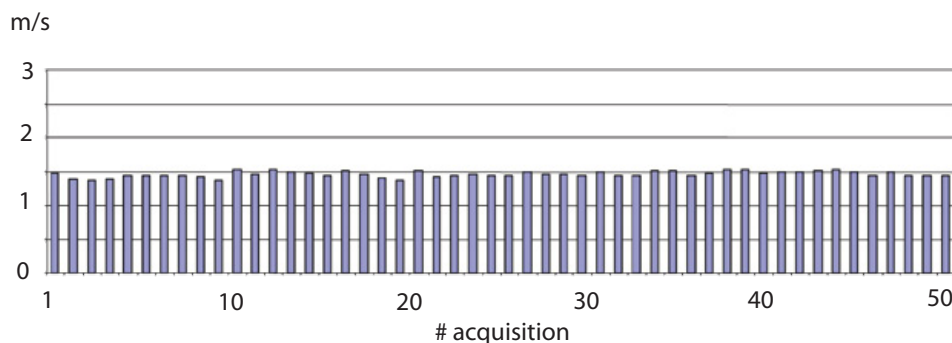


FIG. 3.18 – **Répétabilité des mesures de vitesse de cisaillement dans le foie.**

L'acquisition est répétée 50 fois sans bouger la sonde, la vitesse de groupe obtenue est de  $1.46 \pm 0.04$  m/s ce qui correspond à un module d'Young de  $6.38 \pm 0.37$  kPa.

### Comparaison inter-individus

L'élasticité globale a maintenant été déterminée pour l'ensemble du groupe de volontaires pour évaluer la variabilité au sein d'un groupe sain et comparer les résultats à la littérature.

Ici, les trois séquences centre, droite et gauche ont été combinées pour former une unique mesure d'élasticité globale en prenant la moyenne de l'élasticité globale sur ces trois séquences. Cela permet de réduire la variabilité de l'estimation pour des séquences qui sont de toute façon indispensables à la réalisation de l'image d'élasticité. Pour chaque volontaire, 5 mesures indépendantes (donc en tout 5x3 acquisitions) ont été répétées pour pouvoir estimer les barres d'erreur de l'estimation.

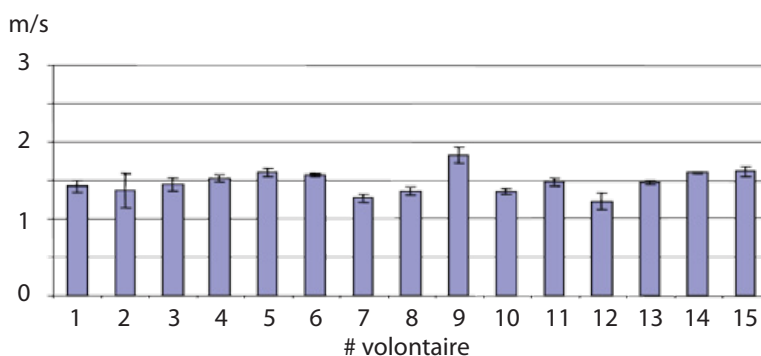


FIG. 3.19 – **Mesures de vitesse de cisaillement dans le foie des 15 volontaires sains.**

L'acquisition est répétée 5 fois par volontaire pour calculer les barres d'erreur. La vitesse de groupe moyenne est de  $1.48 \pm 0.16$  m/s pour l'ensemble du groupe ce qui correspond à  $6.61 \pm 1.42$  kPa en module d'Young.

Les mesures réalisées montrent une distribution relativement homogène avec des barres d'erreur faibles (figure 3.19). La moyenne des vitesses de cisaillement pour l'ensemble du groupe est ici de 1.48 m/s pour un écart-type de 0.16 m/s. En élasticité, cela correspond à une moyenne à 6.61 kPa pour un écart-type à 1.41 kPa. La faible variabilité intra groupe observée ici permet d'espérer une bonne classification des différents stades de la fibrose hépatique. Cela reste bien entendu à confirmer par une étude sur des patients atteints à des degrés divers de fibrose.



Ici aussi, les valeurs, légèrement plus élevées que celles qui peuvent être trouvées par le Fibroscan, sont attribuées à la dispersion de l'onde de cisaillement plus haute fréquence (50-350 Hz) en Supersonic Shear Imaging que le Fibroscan (50 Hz) (cf. chapitre 4). Cette dispersion est étudiée au chapitre 4.

### Images d'élasticité du foie

Le dernier objectif de cette étude est de montrer la faisabilité de l'imagerie d'élasticité du foie *in vivo*. Ici on ne cherche plus à avoir une mesure unique et très précise de l'élasticité globale de l'organe mais à pouvoir imager les propriétés élastiques du foie, l'objectif clinique étant de pouvoir détecter, à terme, des zones de développement hétérogène de la fibrose. Les figures 3.20 et 3.21 illustrent cet objectif : les images d'élasticité sont reconstruites et comparées aux images échographiques standard du foie. Sur les images échographiques, on voit nettement le muscle intercostal dans le premier tiers de l'image. Cela se traduit sur les images d'élasticité par un fort contraste entre le muscle intercostal qui apparaît beaucoup plus dur avec une moyenne à  $6.3 \pm 1.6$  m/s (120 kPa) et le foie qui apparaît comme une région homogène beaucoup plus molle avec une moyenne à  $1.6 \pm 0.15$  m/s (7.7 kPa). Ces résultats sont à comparer avec le film de propagation de l'onde de cisaillement présenté figure 3.17 qui illustre la différence de vitesse de propagation entre le muscle intercostal et le foie.

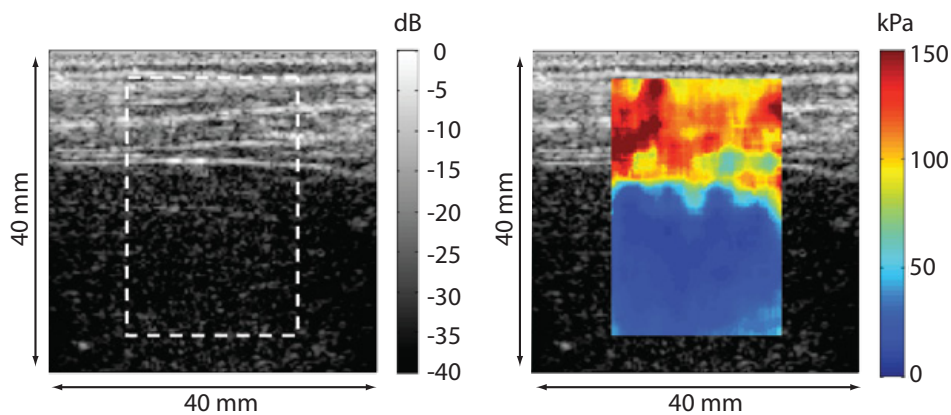


FIG. 3.20 – Image d'élasticité du foie 1.

L'image fait apparaître le muscle intercostal bien plus dur (120 kPa, 6 m/s) que le foie. Ce dernier, bien homogène, apparaît nettement, avec une élasticité beaucoup plus faible autour de 7 kPa (1.5 m/s).

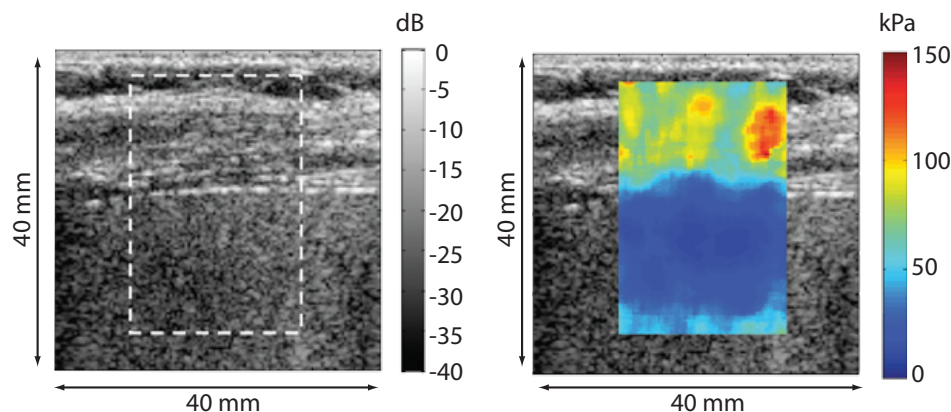


FIG. 3.21 – Image d'élasticité du foie 2.

Là encore la séparation entre muscle intercostal et foie est nettement visible.

Si ces premières images permettent de conclure à la faisabilité de l'imagerie d'élasticité dans le foie *in vivo*, il n'est pas encore possible de déterminer si la technique permettra de détecter un développement hétérogène de la fibrose. Seuls de nouveaux essais cliniques permettront de savoir si la résolution et le contraste de l'imagerie d'élasticité *in vivo* et dans ces conditions seront suffisants pour cette application.

## 4 Discussion

Ces premiers tests montrent la faisabilité de l'application du Supersonic Shear Imaging *in vivo* à travers la génération et l'acquisition des ondes de cisaillement *in vivo* dans le foie mais aussi une très bonne répétabilité. La possibilité de faire des images est aussi démontrée où l'on peut nettement distinguer le muscle intercostal ( $E > 100$  kPa, 5.8 m/s) du foie ( $E < 10$  kPa, 1.8 m/s).

Le faible écart-type des mesures (de l'ordre de 6% en kPa) est un paramètre très important pour cette application car l'échelle de correspondance entre élasticité et fibrose est très précise<sup>[45] [48]</sup>. En particulier pour une excitation à 50 Hz, la différence entre les stades de fibrose F0 et F2 qui correspond au premier stade pathologique est relativement faible en terme d'élasticité puisqu'on passe d'un module d'Young de 3.35 kPa en moyenne (1.05 m/s à 50 Hz) pour le stade F0 à 7.6 kPa en moyenne (1.6 m/s à 50 Hz) pour le stade F2<sup>[63]</sup>. Il est donc très important de pouvoir se situer précisément sur cet échelle. La faible variation de l'élasticité à l'intérieur du groupe sain permet aussi de penser que la séparation des différents stades de fibrose sera plus aisée et les groupes bien séparés.

On peut aussi remarquer que les valeurs de vitesse de cisaillement données ici sont toujours plus élevées que celles indiquées par la littérature pour un groupe sain. Il faut se souvenir que les mesures par fibroscan<sup>[63]</sup> ou MRE<sup>[133]</sup> sont toujours réalisées avec une fréquence de cisaillement de 50 Hz, or la technique de Supersonic Shear Imaging est une méthode d'élastographie impulsienne et le spectre de l'onde de cisaillement générée est donc beaucoup plus riche. Cela ne changerait en rien la mesure de la vitesse de groupe si le milieu n'était pas dispersif, mais le foie est justement un milieu dispersif. La vitesse de phase de l'onde augmente donc avec la fréquence et la vitesse de groupe se trouve augmentée par les composantes plus hautes fréquences qui se propagent plus rapidement. Comme on le voit sur la figure 4.20, la courbe de dispersion du foie obtenue sur notre groupe de 15 volontaires corrobore cette interprétation puisque dans la gamme de fréquence où le foie est sondé, les vitesses de phase sont plus élevées qu'à 50 Hz et correspondent à la gamme de vitesses de groupe mesurées par temps de vol.

Il est à noter que les seuils de séparation entre les différents stades de fibrose sont encore inconnus pour ces gammes de fréquences, on peut ainsi espérer que cela apportera une information nouvelle qui permettra d'augmenter la discrimination des différents stades de fibrose.

Nous allons voir dans le chapitre 4 comment la méthode de Shear Wave Spectroscopy permet de calculer la dispersion de l'onde de cisaillement *in vivo* et pourrait fournir de nouvelles informations sur les propriétés viscoélastiques du milieu. Une étude complète du foie, plus prospective est aussi détaillée sous la lumière de la dispersion des ondes de cisaillement dans ce même chapitre.

Suite à cette étude sur des volontaires sains, un nouveau protocole est en cours pour évaluer l'intérêt clinique de la technique pour la caractérisation de la fibrose du foie et pour comparer les résultats obtenus avec ceux des techniques déjà en place.

Ce protocole sur 150 patients atteints de troubles hépatiques a lieu à l'hôpital Cochin. Le premier point est l'utilisation en lieu et place de l'échographe Philips-ATL HDI 1000, du prototype V1. Une barrette courbe de type C4-2 complète la barrette linéaire L7-4 et doit permettre d'imager le foie plus profondément en passant toujours par l'espace intercostal.

Cet essai intègre imagerie, score global et courbes de dispersion par la méthode de Shear Wave Spectroscopy (cf. chapitre 4).

---

voir Huwart et al. <sup>[45]</sup>, 2006

voir Huwart et al. <sup>[48]</sup>, 2008

voir Sandrin et al. <sup>[63]</sup>, 2003



## C Elastographie du muscle

Dans cette dernière partie, nous présentons deux applications du Supersonic Shear Imaging pour la mesure d'élasticité dans le muscle. A travers une première étude sur l'influence des bas de contention sur l'élasticité du tissu musculaire dans le mollet avec le laboratoire de Matière et Systèmes Complexes (Pr. Patrice Flaud) et la société Innothera et une seconde étude sur la mesure d'élasticité sur les muscles de patients atteints de pathologies neuromusculaires avec l'hôpital Necker des enfants malades.

### 1 Les oedèmes

Nous présentons ici quelques résultats très préliminaires sur l'élastographie du muscle du mollet dans le cadre de l'étude des oedèmes. Ces recherches ont été menées dans le cadre d'une collaboration avec la société Innothera et le laboratoire de Mécanique des Systèmes Complexes (MSC). L'installation du matériel et le traitement des données ont été fait par le laboratoire Ondes et Acoustique (LOA) et notamment avec l'aide de Julien Grondin, stagiaire au LOA, au MSC et chez Innothera. Il s'agit là encore d'une étude prospective.

#### Problématique

Innothera est une société pharmaceutique, au 6ème rang français, qui commercialise, entre autres, des bas de contention permettant de limiter l'oedème des membres inférieurs. Leur département de recherche en biophysique cherche à quantifier les effets de ces bas de contentions sur l'oedème et à obtenir des mesures quantitatives permettant la réalisation de modèles encore plus réalistes. Ainsi ils se sont tournés vers le laboratoire de Matière et Systèmes Complexes, spécialiste en biofluidique (mécanique et rhéologie de milieux vasculaires) et vers le Laboratoire Ondes et Acoustique pour les mesures d'élasticité *in vivo*.

Récemment, des études sur la faisabilité des mesures *in vivo* de la loi d'élasticité<sup>[141]</sup> (courbes force-déplacement) ou de la poroélasticité<sup>[142]</sup> (module de poisson effectif) des oedèmes ont été réalisées avec des résultats prometteurs. En 2006, Maton & al.<sup>[143]</sup> ont montré l'influence des bas de compression sur le fonctionnement du muscle notamment à travers l'étude du signal d'électromyographie. Nous nous proposons ici de mesurer quantitativement l'élasticité du mollet *in vivo* et d'étudier l'influence de la compression.

Tout d'abord rappelons brièvement le fonctionnement de l'oedème et le rôle des bas de contention. On peut décomposer un tissu biologique en plusieurs secteurs :

- secteur intracellulaire : les cellules.
- secteur vasculaire : le système artério-veineux (dans l'ordre de circulation du sang : artères, artérioles, capillaires, veinules et veines).
- secteur interstitiel : l'environnement dans lequel baignent les cellules et les capillaires sanguins. Il facilite le transfert des nutriments depuis les capillaires vers les cellules. Il contient aussi les déchets produits par les cellules.
- secteur lymphatique : les canaux lymphatiques qui permettent de réabsorber la lymphe en excès (10% de la lymphe est non réabsorbée par les capillaires sanguins). Elle est ensuite évacuée pour être filtrée dans les ganglions lymphatiques avant d'être réintroduite dans le circuit sanguin au niveau de la veine sous-clavière gauche.

---

voir Lee et al. <sup>[141]</sup>, 2007

voir Righetti et al. <sup>[142]</sup>, 2007

voir Maton et al. <sup>[143]</sup>, 2006

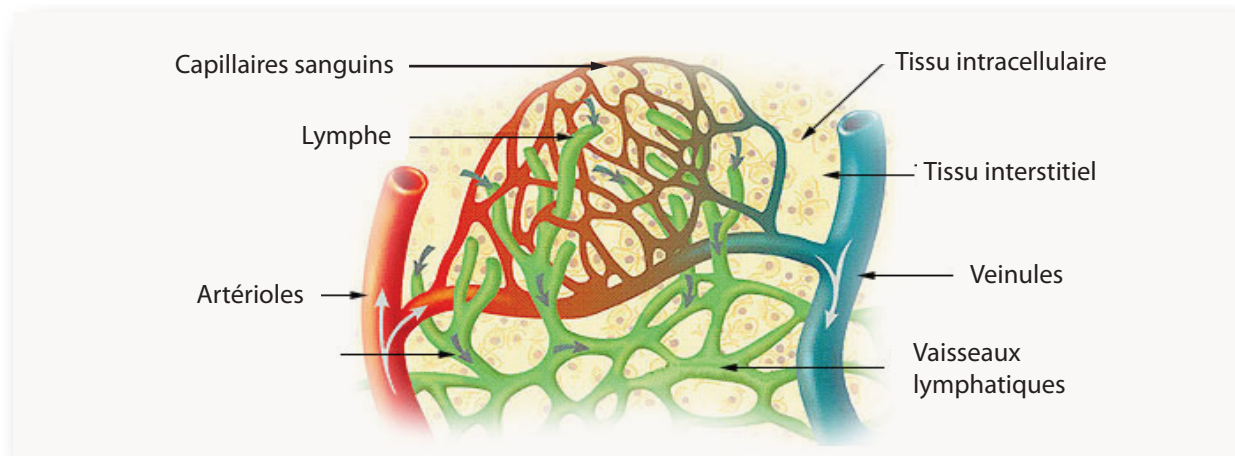


FIG. 3.22 – Source : [www.web-books.com](http://www.web-books.com) - Le système lymphatique.

Lorsqu'il y a insuffisance veineuse, la lymphe ne peut-être suffisamment absorbée par les canaux lymphatiques et les capillaires sanguins, elle s'accumule alors dans le secteur interstitiel provoquant un gonflement du tissu : l'œdème.

Les œdèmes correspondent au gonflement d'un tissu par accumulation d'un liquide dans le milieu interstitiel. Ce gonflement est dû à un déséquilibre entre la quantité d'eau filtrant depuis le secteur vasculaire vers le secteur interstitiel et l'absorption lymphatique.

C'est donc le déséquilibre entre ces secteurs qui peut conduire à un excès de lymphe dans le secteur interstitiel, amenant à un gonflement important du tissu. Cet équilibre est décrit par l'équation de Starling :

$$Q = P.S((P_c - P_i) - \sigma(\Pi_c - \Pi_i)) \quad (3.5)$$

où  $Q$  est le flux de liquide à travers la membrane capillaire,  $P$  est la perméabilité de cette membrane,  $S$  la surface d'échange,  $P_c$  la pression capillaire,  $P_i$  la pression interstitielle,  $\sigma$  le coefficient de réflexion (capacité de la membrane à retenir les protéines),  $\Pi_c$  la pression oncotique capillaire (pression osmotique due aux protéines) et  $\Pi_i$ , la pression oncotique interstitielle.

Si le flux  $Q_L$  de drainage lymphatique est inférieur au flux  $Q$ , il y a rupture d'équilibre. Les principales raisons de rupture de cet équilibre sont :

- Diminution de la pression oncotique capillaire (hypoprotéïnémie carentielle) :  $\Pi_c \searrow$  et  $Q \nearrow$
- Hyperperméabilité des capillaires (inflammatoire, infectieuse ou médicamenteuse) :  $P \nearrow$  et  $Q \nearrow$
- Augmentation de la pression oncotique interstitielle (insuffisance du drainage lymphatique) :  $\Pi_i \nearrow$  et  $Q \nearrow$
- Augmentation de la pression capillaire (insuffisance veineuse) :  $P_c \nearrow$  et  $Q \nearrow$

C'est ce dernier cas qui est le plus fréquent et peut-être provoqué simplement par une station statique prolongée (la marche facilite le retour veineux de l'ordre de  $30 \text{ cm}^3$  par pas). L'application d'un bas de contention permet alors :

- l'augmentation de la pression interstitielle (système interstitiel quasi fermé) :  $P_i \nearrow$  et  $Q \searrow$
- l'augmentation du retour veineux et la diminution du reflux (les veines sont comprimées et le sang est chassé plus vite donc la pression capillaire diminue) :  $P_c \searrow$  et  $Q \searrow$

Au final, cela permet de limiter l'insuffisance veineuse et ainsi de faciliter la réabsorption de la lymphe par le système vasculaire.

Les bas de contention se classent en 4 grades en fonction de la pression qu'ils exercent allant de 10 à 50 mmHg (1330 à 6650 Pa). Ils exercent toujours une compression plus forte au niveau de la cheville qui décroît progressivement vers le genou.

### Protocole

L'idée du protocole est de tenter de quantifier l'influence de l'œdème et du bas de contention sur la valeur d'élasticité sur une journée.

Pour cela, 8 volontaires ont accepté de porter un bas de contention pendant 8h et de faire des mesures d'élasticité le matin à 9h et le soir à 17h. En limitant, leur déplacement pendant la journée, ils favorisent ainsi l'apparition d'œdème par diminution du retour veineux.

7 des volontaires sont sains alors que le 8<sup>e</sup> (sujet #4) est un sujet pathologique présentant de l'œdème des membres inférieurs.

Les mesures sont organisées de la façon suivante et sont prises sur le mollet de chaque jambe :

- 9h : mesure sur la jambe témoin (qui ne porte jamais de bas de contention)
- 9h : mesure sur la seconde jambe avant l'installation du bas de contention
- 9h : mesure sur la seconde jambe après l'installation bas de contention
- 17h : mesure sur la jambe témoin (qui ne porte jamais de bas de contention)
- 17h : mesure sur la seconde jambe avant le retrait du bas de contention
- 17h : mesure sur la seconde jambe après le retrait du bas de contention

A chaque fois, 3x3 acquisitions sont réalisées pour pouvoir estimer la répétabilité de la mesure pour chaque cas. Les séquences utilisées sont similaires à celles utilisées pour les mesures sur le foie avec quelques différences :

- 4 pushes successifs de  $300 \mu s$  aux profondeurs 10, 17, 24 et 31 mm
- 3 cônes de Mach en face des transducteurs 32, 64 et 96
- 1 seconde complète de pause entre chaque acquisition

ce qui correspond à une Ispta de  $170 \text{ mW/cm}^2$  et un index mécanique toujours égal à 0.9.

Le traitement est, là encore, similaire à celui employé pour l'élastographie du foie, c'est à dire une mesure globale dans une zone d'intérêt réalisée par intercorrélations des couples séparés d'une distance  $dx$  variable (figure 2.27).

### Résultats préliminaires

Les résultats se présentent donc, pour chaque volontaire, sous la forme d'un tableau de 6 colonnes (les 6 cas listés plus haut) avec valeur moyenne et écart-type. On représente ainsi les valeurs pour chaque volontaire d'abord sur la jambe témoin puis sur la jambe à laquelle on installe puis retire le bas de contention (figure 3.23).

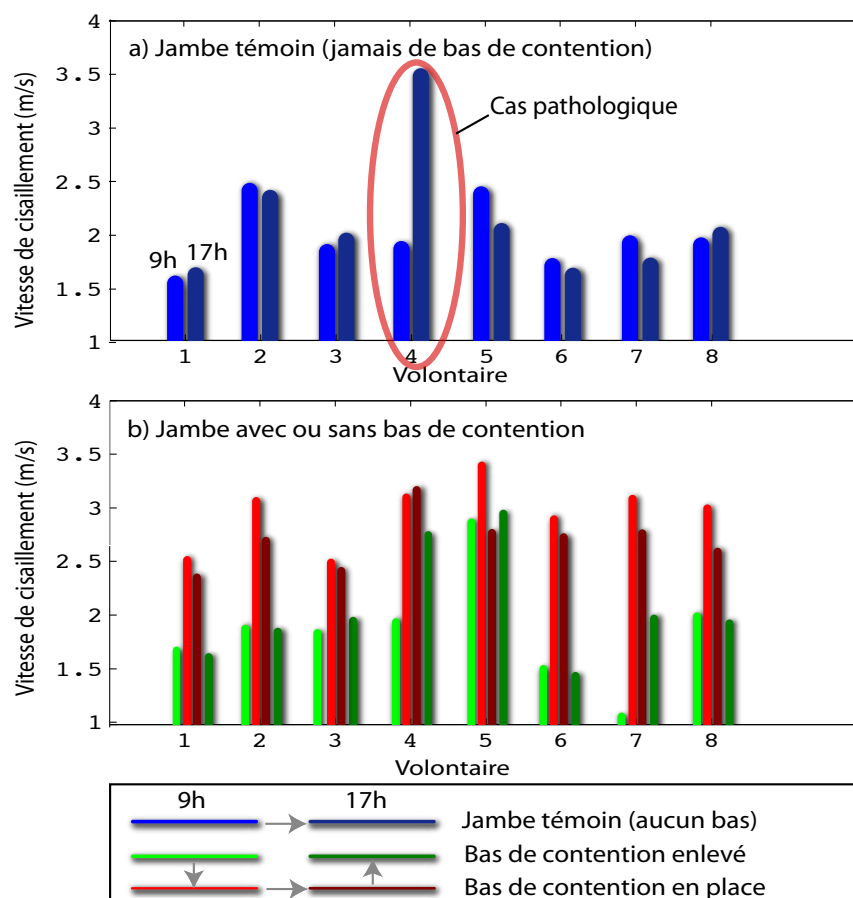


FIG. 3.23 – Vitesses de cisaillement pour les 8 volontaires avec et sans bas de contention.

a) Sur la jambe témoin, on observe une bonne stabilité de l'élasticité au cours de la journée, en revanche, la valeur du sujet 4, pathologique, explose. b) Les valeurs montrent que l'élasticité ( $E=3 \rho c_s^2$ ) augmentent lorsque le bas de contention est en place pour tous les volontaires. Les barres d'erreurs sont en moyenne de 0.08 m/s

La valeur sur la jambe témoin est constante avec le temps, sauf sur le cas du sujet 4. Or ce cas est justement une personne faisant naturellement de l'œdème et en surpoids. Cela est un résultat intéressant qui pourrait permettre de quantifier le degré d'œdème si il se trouve confirmé sur plusieurs cas pathologiques à l'avenir. On remarque aussi que, dès que l'on installe le bas de contention, l'élasticité devient beaucoup plus élevée ce qui est lié à la non linéarité du tissu (l'élasticité augmente sous une contrainte forte et la loi de Hooke n'est plus linéaire, c'est l'acousto-élasticité<sup>[144] [145]</sup>).

Afin d'évaluer l'évolution générale de ces valeurs, nous calculons les moyennes de certains rapports d'élasticité (en module d'Young  $E$ ).

Evolution temporelle de 9h à 17h :

- Jambe témoin (sans jamais de bas de contention) : Rapport de la mesure d'élasticité de la jambe témoin à 17h sur cette même mesure faite à 9h.
- Avec bas de contention en place : Rapport de la mesure d'élasticité avec bas de contention en place à 17h sur cette même mesure faite à 9h.
- Bas de contention enlevé : Rapport de l'élasticité avec bas de contention retiré à 17h sur l'élasticité avant de mettre en place le bas de contention à 9h.

Effet du bas de contention :

- Mise en place à 9h : Rapport de l'élasticité avec bas de contention en place à 9h sur l'élasticité avant d'avoir mis en place la bas de contention.

Ce calcul se fait donc, en module d'Young ( $E=3 \rho c_s^2$ ), en observant la moyenne de ces rapports sur les 8 volontaires.

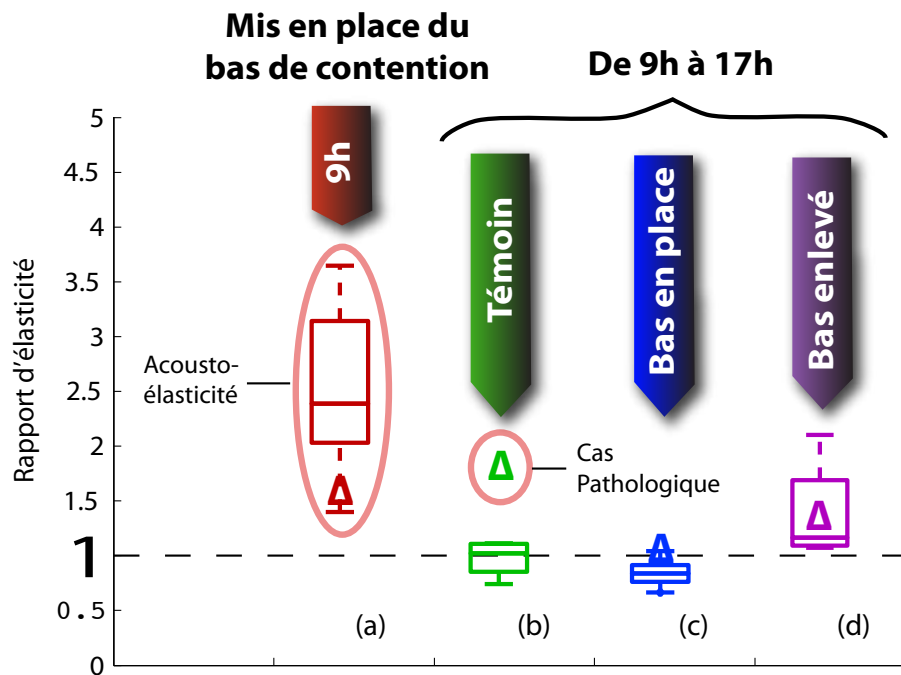


FIG. 3.24 – Evolution de l'élasticité au cours de la journée et avec et sans bas de contention.

On calcule l'évolution de l'élasticité : a) lors de la mise en place du bas de contention b) sur la jambe témoin (sans jamais de bas) au cours de la journée. c) avec le bas de contention en place au cours de la journée. d) avant de mettre le bas de contention à 9h et après l'avoir retiré à 17h. Les triangles  $\Delta$  correspondent au cas pathologique (sujet #4), celui-ci ressort bien avec une forte augmentation de l'élasticité au cours de la journée en l'absence de bas de contention.

On peut globalement observer que :

- l'élasticité augmente prodigieusement dès qu'on met le bas de contention. Plus on comprime le tissu et plus il devient dur, c'est l'acousto-élasticité<sup>[144] [145]</sup>.
- l'élasticité sur la jambe témoin globalement ne change pas au cours du temps (sauf sur le cas pathologique numéro 4).
- concernant le sujet pathologique (sujet #4), on peut observer, en comparant l'évolution de l'élasticité sur la jambe témoin et sur la jambe portant un bas de contention, que l'application du bas de contention permet

voir Zabolotskaya et al. <sup>[144]</sup>, 2004

voir Gennisson et al. <sup>[145]</sup>, 2007

de le ramener dans la moyenne des sujets sains (cf. figure 3.24, colonnes b et d).

- l'élasticité diminue très légèrement lors du port du bas de contention au cours de la journée. Cela pourrait être le signe d'un retour veineux plus efficace qui diminuerait la pression générale et l'élasticité du muscle par effet acousto-élastique.
- l'élasticité ne reprend pas sa valeur initiale du matin une fois le bas de contention retiré. Cela pourrait traduire le fait que le milieu a été modifié dans son ensemble : une partie du liquide pourrait avoir été chassée par un retour veineux plus efficace et le tissu ne serait pas revenu à son équilibre initial du matin même, effet lié à la poro-élasticité<sup>[142]</sup>.

### Conclusion et perspectives

Ces essais, mêmes préliminaires, montrent, d'une part, que les bas de contention influencent bel et bien l'élasticité du tissu musculaire et d'autre part, qu'il y a une évolution au cours du temps de cette élasticité, liée très probablement à un meilleur retour veineux. D'autres essais complémentaires doivent être effectués afin de déterminer plus précisément et sur un plus grand nombre de sujets l'effet des bas de contention.

Sur l'oedème lui même, Il est aussi important de pouvoir tester à nouveau spécifiquement des sujets pathologiques afin de déterminer si l'apparition de l'oedème peut être détectée et quantifiée par une modification de l'élasticité comme semble l'indiquer les résultats du sujet 4, le seul sujet pathologique de l'étude.

Encore une fois, cette étude démontre l'importance d'avoir un mode d'élastographie quantitatif, qui même si il a encore beaucoup de chemin à parcourir, permet de quantifier en fonction de paramètres secondaires, l'évolution de l'élasticité. Ainsi une pathologie pourrait être détectée non seulement en regardant l'élasticité dans des conditions normales mais aussi avec l'influence d'un de ces paramètres sur l'élasticité. Parmi ces paramètres intéressants on peut noter la température par effet thermo-élastique, la porosité par effet poro-élastique et la contrainte extérieure par effet acousto-élastique dont les influences sont visibles dans cette étude.

## 2 Les maladies neuromusculaires

Dans ce paragraphe, les résultats préliminaires sur l'élastographie du muscle de sujets atteints de maladies neuromusculaires sont présentés. Les essais ont été mené à l'hôpital Necker des enfants malades sur 15 sujets.

### Problématique

Les maladies neuromusculaires sont des maladies le plus souvent d'origine génétique qui portent atteinte directement au muscle ou à l'innervation motrice. En général, il s'agit de mutations génétiques qui se traduisent par des protéines défectueuses, alors incapables d'assumer leur rôle normal.

Ce sont des maladies rares avec moins de 1 naissance sur 3500 mais très nombreuses avec plus de 200 pathologies différentes. Le diagnostic s'effectue le plus souvent par une biopsie musculaire et étude moléculaire des protéines suspectées. La détermination préalable des protéines à tester, qui sont liées à la pathologie suspectée, dépend des symptômes observés.

La plupart de ces maladies sont incurables et pour certaines d'entre elles, l'espérance de vie peut ne pas dépasser les 25 ans. Il existe néanmoins des traitements permettant de ralentir la progression de la maladie et améliorer le confort du patient.

L'apport de l'élastographie pourrait être double :

- Donner un paramètre quantitatif supplémentaire permettant d'aiguiller le choix du médecin vers telle ou telle pathologie avant la biopsie musculaire ce qui permettrait un gain de temps lors du diagnostic.
- Permettre un suivi quantitatif des traitements en se basant sur un retour dans les normes de la valeur d'élasticité.

Pour cela, il faut que les maladies neuromusculaires, qui affectent les protéines musculaires, se traduisent aussi par une variation significative de l'élasticité du tissu musculaire. C'est une intuition qu'ont eu les médecins qui pratiquent actuellement la palpation de façon qualitative, c'est aussi que semblent indiquer des études préliminaires<sup>[146]</sup>. Là encore, l'élastographie ne pourrait être entendue comme une méthode unique de diagnostic mais comme un outil supplémentaire, quantitatif et dont les résultats s'ajouteraient à un faisceau d'indices pour aider au diagnostic.

---

voir Righetti et al. <sup>[142]</sup>, 2007

voir Paris and Paris <sup>[146]</sup>, 2001

Afin de creuser cette hypothèse de corrélation entre élasticité et pathologies, une série d'essais préliminaires a été réalisée sur des patients atteints de maladies neuromusculaires.

### Protocole

Les essais se sont déroulés à l'hôpital Necker des enfants malades, sous l'égide des professeurs Valérie Cormier-Daire et Geneviève Baujat, à l'occasion de consultation de routines.

Les maladies ciblées, choisies par les médecins, sont toutes des maladies du tissu conjonctif :

- syndrome de Camurati Engelman (2 sujets)
- syndrome de Loeys Dietz (1 sujet)
- syndrome de Marfan (2 sujets)
- dysplasie acromicrique (1 sujet)
- syndrome acromélique (2 sujets)
- syndrome de Myrhe (1 sujet)

Pour cela, 15 personnes dont une majorité d'enfants ont été testées. Parmi ces 15 personnes, 6 étaient des témoins. Les sujets ont été choisis par les médecins sur la base du volontariat et ont donné un consentement écrit après avoir reçu une notice d'information sur le protocole.

Etant donné le faible nombre de personnes, il s'agit plus de réaliser une étude prospective que de démontrer une quelconque hypothèse de lien entre élasticité et pathologies, bien que cela reste un objectif à plus long terme.

Le protocole est basé sur celui employé pour la "Shear Wave Spectroscopy" et détaillé au chapitre 4. On utilise le prototype V1 accompagné de la sonde L7-4.

Une acquisition est définie par 10 séquences SSI successives, moyennées par la suite. Les paramètres de la séquence sont :

Durée de push	Positions des pushes	Cadence d'imagerie	Pause	Ispta	Index mécanique
$200\mu s$	15, 20, 25 ou 5, 10, 15 mm	6000 Hz	200 ms	$372\text{ mW}/\text{cm}^2$	0.9

Le patient s'assoit et pose son bras droit sur une table, la sonde est positionnée sur le *biceps brachii*, parallèlement aux fibres (cf. figure 4.21) et dix acquisitions sont réalisées. Les jeunes enfants sont assis sur les genoux de leur parents. Certains sujets sont très faibles et ont des muscles atrophiés, d'autres, à l'inverse, ont des muscles hypertrophiés. La procédure ne dure que quelques minutes pendant lesquelles la coopération de l'enfant est décisive. Lorsque la taille du muscle est trop faible, une sonde à 16 Mhz, avec une taille d'image plus faible, est utilisée et les profondeurs de push sont diminuées pour s'adapter à l'image.

Le traitement des données est similaire à celui réalisé pour l'étude sur l'élasticité du foie et des oedèmes et décrit au chapitre 2.B.2 :

- Choix d'une région d'intérêt
- Moyenne sur la profondeur
- Corrélations multiples des couples de points (cf. 2.B.3, figure 2.27)
- Détermination de la vitesse de groupe de l'onde de cisaillement

### Résultats préliminaires

Les ondes de cisaillement se propagent très bien le long des fibres musculaires, le milieu apparaît ainsi quasi homogène.

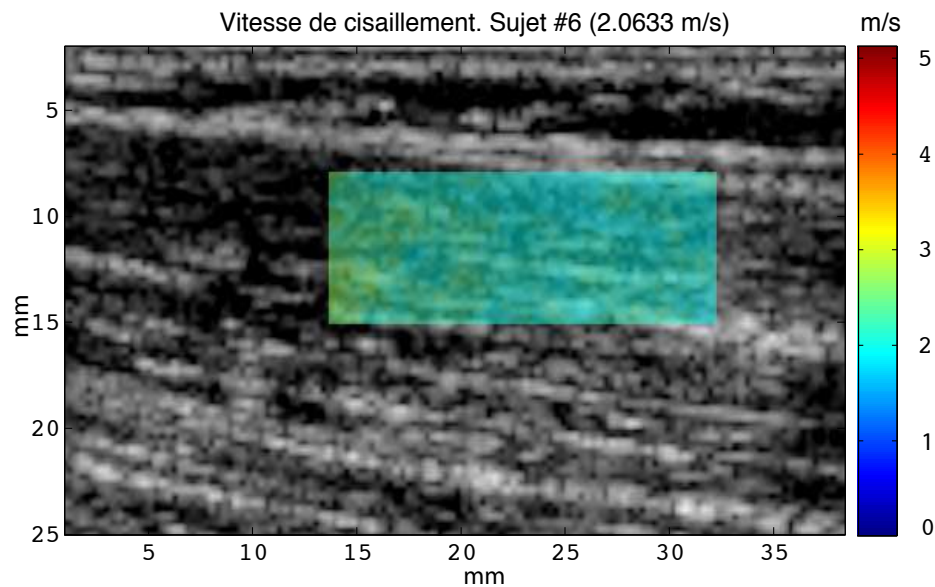


FIG. 3.25 – Exemple de carte de vitesse de cisaillement sur le muscle du sujet #6.

On retrouve une valeur quasiment homogène dans toute la région d'intérêt. Dans celle-ci, on effectue des corrélations multiples et multiéchelles puis on extrait la valeur prépondérante. Pour chaque sujet, on obtient 10 valeurs moyennes de la vitesse de cisaillement.

Les résultats obtenus selon ce procédé sur les 15 sujets montrent des valeurs de vitesse de cisaillement entre 2.2 et 3.4 m/s (14.5 et 34.5 kPa) avec des barres d'erreur inférieures à 0.3 m/s. Celles-ci sont souvent liées à des mouvements du bras.

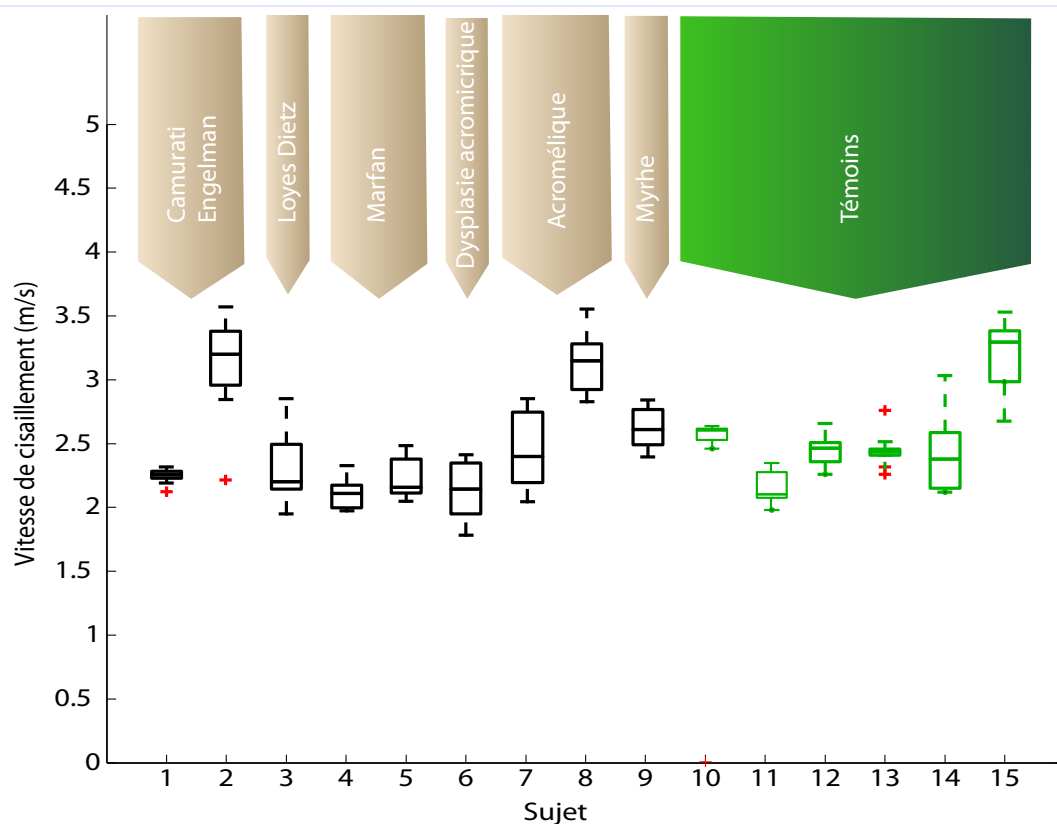


FIG. 3.26 – Vitesses de cisaillement pour les différents syndromes.

Les barres d'erreur permettent d'avoir confiance dans les valeurs déterminées cependant il ne se dégage pas malheureusement pas de différence notable entre le groupe témoin (en vert) et les sujets atteints de maladies neuromusculaires.

A noter que l'étude de ces données avec le mode de "Shear Wave Spectroscopy" (cf. chapitre 4) ne permet pas non plus de détecter un changement dans la courbe de dispersion : quelque soit la pathologie étudiée, la propagation reste non dispersive le long des fibres (cf. figure 4.26).

### Discussion

La bonne répétabilité est un bon point et tout porte à croire que la valeur estimée de l'élasticité est fiable et physique malheureusement, aucune conclusion évidente ne sort de ces résultats.

Plusieurs difficultés intrinsèques aux maladies neuromusculaires ou au muscle peuvent être citées :

- Le faible nombre de cas :

Ces maladies étant rares, il est difficile de pouvoir regrouper un nombre important de patients souffrant d'une même maladie neuromusculaire. La mise à disposition d'une machine dédiée, même ancienne, à temps complet dans les locaux de l'hôpital pourrait permettre d'engranger les données nécessaires pour apporter des éléments de réponse. Ainsi, les médecins pourraient utiliser l'échographe après leur consultation de routine sans contraintes sur les dates de disponibilité de cette dernière.

- Le muscle est un tissu actif :

Principalement, le muscle ne possède pas une élasticité mais des élasticités en fonction de son niveau de contraction. Ainsi plus il se contracte et plus il devient dur, cela est illustré figure 2.17 et figure 4.26 et reste un résultat intuitif. Cet effet entraîne une variation de la mesure d'élasticité si la contraction musculaire est mal maîtrisée. Cela s'ajoute la position du bras qui influence l'étirement passif du biceps. Même si nous avons essayé de réduire ces effets au maximum en demandant aux patients de garder une position contrôlée et de relâcher leur muscle au maximum, il est évident que, dans le cas d'enfants en bas âge dont la patience est limitée et l'anxiété bien présente, la moindre tension ou mouvement se répercute sur les valeurs mesurées. Ceci constitue un problème majeur qu'il faudrait être en mesure de contrôler soit par un dispositif limitant la contraction soit en choisissant un muscle moins sollicité naturellement que celui du bras.

Nous espérons pouvoir mettre au point un protocole plus fiable et plus adapté aux contraintes précédentes. La mesure d'élasticité semble déjà très fiable et répétable. Les médecins sentent à la main une différence de dureté sur certaines pathologies, il n'y a donc pas de raisons de "baisser les bras" à l'heure actuelle, il faut progresser petit à petit jusqu'à pouvoir lever ces difficultés.

Une fois ces contraintes dissipées, Il serait aussi intéressant d'étudier les autres paramètres de la propagation dans le muscle, à savoir l'anisotropie et la dispersion qui sont mises en évidence pour la première fois *in vivo* sur le *biceps brachii* de volontaires sains dans le chapitre suivant, "Shear Wave Spectroscopy".

L'imagerie rapide du muscle pourrait aussi apporter une information complémentaire au diagnostic en permettant d'étudier la fonction musculaire à travers le suivi de la contraction. Cette technique, plus lourde, est décrite au chapitre 5 "Imagerie rapide du muscle". Elle est appliquée, à l'heure actuelle, uniquement à des volontaires sains.



## Conclusion

Les premières applications *in vivo* du Supersonic Shear Imaging sont très prometteuses :

- les cartes d'élasticité du sein font apparaître certaines lésions très dures et l'élasticité semble corrélérer avec le degré de malignité sur les exemples de cette étude. Les kystes, liquides, apparaissent comme une zone non reconstruite de l'image. De nouveaux essais complémentaires sont en cours à l'Institut Curie pour déterminer le potentiel diagnostique de la technique sur un panel plus large de lésions.
- les mesures d'élasticité dans le foie sont de très bonne qualité et devrait permettre de déterminer le stade de fibrose avec une précision améliorée. Si les valeurs mesurées sont supérieures à celles de la littérature, on verra dans le chapitre suivant que cela est dû à la dispersion de l'onde de cisaillement, spectralement plus riche en Supersonic Shear Imaging. Les images d'élasticité du foie pourraient permettre d'apporter une nouvelle information au médecin pour les fibroses hétérogènes.
- les mesures d'élasticité dans le mollet montrent une forte augmentation de l'élasticité lorsque le bas de contention est présent. La formation d'oedème sur la jambe témoin du sujet pathologique semble aussi conduire à une forte augmentation de la dureté du tissu. De plus, la légère baisse de l'élasticité au cours de la journée lorsque le bas de contention est en place pourrait signifier un meilleur retour veineux qui se mettrait en place sur plusieurs heures. Des études complémentaires devraient être menées pour confirmer cette tendance et notamment en incluant d'avantage de sujets pathologiques.
- les mesures d'élasticité dans le *biceps brachii* de sujets atteints de maladies neuromusculaires montrent une très bonne reproductibilité. En revanche, les tests préliminaires sur témoins et maladies neuromusculaires montrent l'influence importante du dispositif expérimental du fait que le tissu est actif et que le nombre de cas reste réduit. Un nouveau protocole, actuellement en discussion, devra avant tout prendre en compte ces difficultés.

Tous ces premiers résultats sont très encourageants et devraient aller en s'améliorant avec les évolutions techniques. Notamment, l'utilisation du nouvel échographe V1 ou des générations ultérieures ainsi que l'implémentation du mode d'imagerie compound devraient permettre d'apporter un gain considérable à la qualité des mesures *in vivo* par Supersonic Shear Imaging.

La disponibilité commerciale, à l'automne 2008, des premiers échographes utilisant cette technologie devrait aussi permettre un essor considérable des études cliniques par élastographie quantitative.



## Chapitre 4

# Shear Wave Spectroscopy

Dans cette partie, nous allons présenter une méthode d'étude des propriétés viscoélastiques des tissus *in vivo*, basée sur le Supersonic Shear Imaging. Cette technique permet de mesurer la vitesse de phase de l'onde de cisaillement pour en extraire les courbes de dispersion. La courbe de dispersion, déduite de la propagation de l'onde de cisaillement, nous renseigne sur l'élasticité et sur la viscosité du tissu. Elle présente donc un potentiel clinique évident pour la caractérisation des pathologies du tissu. Par analogie avec la terminologie Spectroscopie et Imagerie en IRM, on peut introduire ici le concept de "Shear Wave Spectroscopy", en complément du Shear Wave Imaging.

Dans une première partie, nous allons rappeler la signification physique de la dispersion des ondes de cisaillement à travers l'étude de l'équation d'onde et des différents modèles rhéologiques.

Puis, après avoir brièvement présenté les techniques existantes pour la mesure de la dispersion, nous décrirons la technique Shear Wave Spectroscopy développée à partir du Supersonic Shear Imaging avec sa validation sur des gels.

Finalement, nous présenterons les applications *in vivo* de la mesure de la dispersion, d'abord à travers l'étude de la dispersion dans le foie et la détermination de ses paramètres viscoélastiques, puis dans un second temps, avec l'étude de la dispersion dans le muscle d'une part en fonction de la direction des fibres musculaires pour mettre en évidence son anisotropie au repos et d'autre part en fonction de son niveau de contraction pour montrer son côté actif.

## A La dispersion

Jusqu'à présent nous avons considéré un modèle où l'onde de cisaillement générée se propage (éventuellement en s'atténuant) sans jamais se déformer. Cela conduit à introduire une vitesse unique à laquelle le front d'onde se déplace par simple translation. On déduit ensuite de cette vitesse, obtenue par la méthode du temps de vol, une valeur de l'élasticité par la formule  $E = 3\rho c_s^2$  obtenue en 1.A et dérivée du modèle purement élastique. Cependant, si nous observons les profils expérimentaux des ondes de cisaillement, nous pouvons remarquer que l'onde ne fait pas que se translater et s'atténuer en se propageant, elle se déforme lors de sa propagation comme en témoigne la figure 4.1.

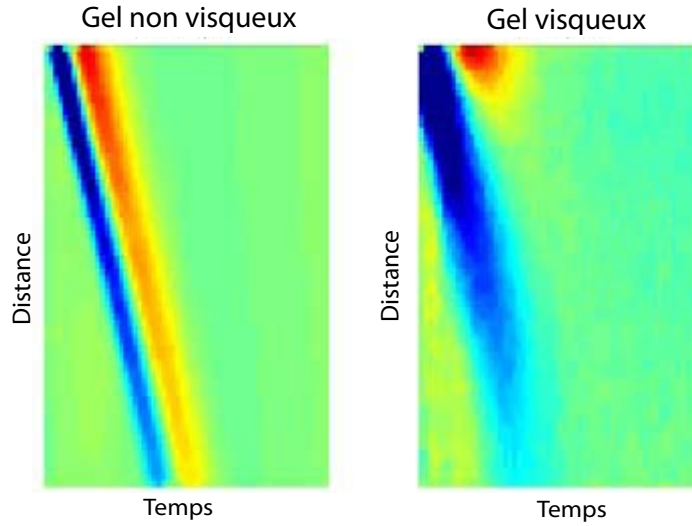


FIG. 4.1 – Propagation d'onde en milieu visqueux et non visqueux.

En milieu non visqueux, l'onde se translate en s'atténuant légèrement. En milieu visqueux, l'onde s'atténue très vite et se déforme, c'est le phénomène de dispersion.

Cet effet caractéristique est dû à la dispersion de l'onde. Ses composantes fréquentielles ne se propagent pas à la même vitesse et la forme du front d'onde n'est pas conservée lors de la propagation. Il ne s'agit donc pas simplement d'un effet d'atténuation.

### 1 Onde plane

Si l'onde reste suffisamment proche d'une onde plane, on peut alors continuer à la décrire parfaitement par un unique vecteur d'onde complexe  $k(\omega) = k_1(\omega) + j.k_2(\omega)$ . Celui-ci peut alors être décomposé en :

- vitesse de phase  $v_\phi(\omega) = \frac{\omega}{k_1(\omega)}$ .
- atténuation  $\alpha(\omega) = k_2(\omega)$ .

Vitesse de phase et atténuation suffisent ainsi à caractériser parfaitement l'onde plane.

Nous verrons que l'onde générée par Supersonic Shear Imaging peut être considérée comme une onde plane dans le plan d'imagerie avec néanmoins une décroissance en  $\frac{1}{\sqrt{x}}$  liée à sa nature cylindrique (ou conique) (cf. figure 4.11).

La dispersion se mesure par la variation de la vitesse de phase avec la fréquence. Or, jusqu'ici, nous avons essayé de mesurer la vitesse du front d'onde, ce qui correspond à la vitesse de groupe autour de la fréquence centrale. Rappelons les définitions de vitesse de phase et vitesse de groupe :

- $v_\phi = \frac{\omega}{k}$  : vitesse de propagation d'une onde monochromatique pure à la pulsation  $\omega$ .
- $v_g = \frac{d\omega}{dk}$  : vitesse de propagation de l'énergie d'un paquet d'onde centré à la pulsation  $\omega$ .

Lorsque la vitesse de phase est constante avec la fréquence, le milieu est dit non dispersif et sa vitesse de groupe est égale à sa vitesse de phase (quelle que soit la fréquence considérée).

Lorsque la vitesse de phase est non constante on parle de dispersion par analogie avec la déformation temporelle du front d'onde qui s'étale au cours de sa propagation (ses différentes composantes temporelles se déphasent au fur et à mesure). La vitesse de groupe n'est alors plus égale à la vitesse de phase.

## 2 Modèles rhéologiques et dispersion

### Qu'est ce qu'un modèle rhéologique ?

Atténuation et vitesse de phase sont des fonctions de  $\omega$  qui décrivent la propagation de l'onde plane. Elles sont liées à des propriétés intrinsèques du milieu.

Ces propriétés sont regroupées dans le modèle rhéologique qui, dans la théorie de l'élasticité linéaire, permet de décrire le comportement mécanique du milieu en introduisant des grandeurs mécaniques telles que l'élasticité et la viscosité.

Plus précisément, le milieu est modélisé comme une succession de ressorts élastiques et de patins visqueux en série et/ou en parallèle. Cette approche permet de modéliser un comportement rhéologique arbitraire bien que des modèles simples permettent déjà de décrire assez fidèlement le comportement mécanique de la plupart des tissus mous.

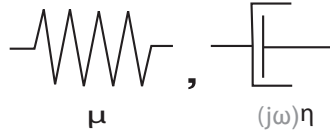


FIG. 4.2 – **Elements de base d'un modèle rhéologique.**

Le ressort et le patin visqueux assemblés arbitrairement en série et/ou en parallèle permettent de décrire la rhéologie du milieu par une loi linéaire entre contraintes et déformations  $\vec{\sigma}(\omega) = G^*(\omega)\vec{\epsilon}(\omega)$ .  $\mu$  est l'élasticité et  $\eta$  la viscosité, leur module élastique complexe étant respectivement  $\mu$  et  $j\omega\eta$ .

Chaque modèle permet d'écrire une nouvelle relation entre le tenseur des contraintes  $\sigma$  et le tenseur des déformations  $\epsilon$ . Cette relation permet ensuite d'écrire, avec l'aide de la relation fondamentale de la dynamique, une nouvelle équation d'onde suivant sa propre loi de dispersion.

$$\vec{\sigma}(\omega) = G^*(\omega)\vec{\epsilon}(\omega) \quad (4.1)$$

On peut ainsi introduire le module élastique complexe  $G^*$  défini par la généralisation de la loi de Hooke  $\vec{\sigma}(\omega) = G^*(\omega)\vec{\epsilon}(\omega)$ , qui se décompose en  $G^*(\omega) = Gd(\omega) + jGl(\omega)$  où  $Gd(\omega)$  et  $Gl(\omega)$  sont respectivement le module dynamique et le module de perte. Son expression dépend donc directement du modèle rhéologique choisi à travers les assemblages de ressorts et patins visqueux.

### Atténuation et vitesse de phase

Sous les hypothèses de la théorie élastique linéaire et d'homogénéité locale, l'équation d'onde s'écrit :

$$\rho\omega^2\vec{U}(\omega) - G^*\nabla^2\vec{U}(\omega) = 0 \quad (4.2)$$

Pour démontrer le lien entre ce module élastique complexe  $G^*$  et la vitesse de phase  $v_\phi$ , on peut se placer dans le cas particulier de l'onde plane, solution particulière de l'équation d'onde.

$$\vec{U}(\omega) = A_0 e^{-j(\vec{k}(\omega) \cdot \vec{x})} \vec{u}_z \quad (4.3)$$

$$G_x^*(\omega) = -\rho \frac{\omega^2 \vec{U}(\omega)}{\nabla^2 \vec{U}(\omega)} = \rho \frac{\omega^2}{k_x^2(\omega)} \quad (4.4)$$

D'où on peut tirer les lois de dispersion  $k_x(\omega) = k_1(\omega) + jk_2(\omega) = \frac{\omega}{v_\phi(\omega)} + j\alpha(\omega)$  où  $v_\phi$  est la vitesse de phase et  $\alpha(\omega)$  est l'atténuation :

$$k_x^2(\omega) = \frac{\rho\omega^2}{G^*(\omega)} \text{ et donc } k_1^2 - k_2^2 + 2jk_1k_2 = \frac{\rho\omega^2(G_d - jG_l)}{G_d^2 + G_l^2} \quad (4.5)$$

en identifiant, partie réelle et partie imaginaire et en posant  $P = \frac{\rho\omega^2}{G_d^2 + G_l^2}$  pour simplifier l'écriture, on obtient :

$$\begin{cases} k_1^2 - k_2^2 &= PG_d \\ 2k_1k_2 &= -PG_l \end{cases} \quad (4.6)$$

puis :

$$\begin{cases} k_1 &= \frac{-PG_l}{2k_2} \\ k_2^4 P + G_d k_2^2 &= -\frac{P^2 G_l^2}{4} \end{cases} \quad (4.7)$$

Soit, en posant  $K = k_2^2$  et en résolvant le système du second degré :

$$\begin{cases} k_1 &= \frac{-PG_l}{2k_2} \\ K^2 P + KG_d &= -\frac{P^2 G_l^2}{4} \end{cases} \quad (4.8)$$

on obtient comme discriminant  $\Delta = P^2(G_d^2 + G_l^2) > 0$  et comme solutions possibles :

$$K = \frac{-PG_d + P\sqrt{G_d^2 + G_l^2}}{2} \text{ ou } K = \frac{-PG_d - P\sqrt{G_d^2 + G_l^2}}{2} \quad (4.9)$$

Etant donné que lorsque le module de perte  $G_l$  est nul (pas de patins visqueux) on doit avoir une atténuation nulle (une onde plane en milieu homogène et purement élastique se propage sans s'atténuer), on en déduit que lorsque  $G_l = 0$  on doit avoir  $k_2 = 0$  donc  $K = 0$ . Cela conduit à retenir uniquement la première solution :

$$K = \frac{-PG_d + P\sqrt{G_d^2 + G_l^2}}{2} = \frac{PG_d}{2} \left( \sqrt{1 + \left(\frac{G_l}{G_d}\right)^2} - 1 \right) \quad (4.10)$$

Ainsi, en réinjectant dans 4.7 avec  $P = \frac{\rho\omega^2}{G_d^2 + G_l^2}$ , on trouve :

$$\begin{cases} k_2(\omega) &= \sqrt{\frac{\rho\omega^2}{2} \frac{G_d}{G_d^2 + G_l^2} \left( \sqrt{1 + \frac{G_l^2}{G_d^2}} - 1 \right)} \\ k_1(\omega) &= \sqrt{\frac{\rho\omega^2}{2} \frac{G_d}{G_d^2 + G_l^2} \left( \sqrt{1 + \frac{G_l^2}{G_d^2}} + 1 \right)} \end{cases} \quad (4.11)$$

Une onde plane se propageant dans un milieu homogène soumis à la loi  $\vec{\sigma}(\omega) = G^*(\omega)\vec{\epsilon}(\omega)$  se propagera donc avec une atténuation  $\alpha$  et une vitesse de phase  $v_\phi$  telles que :

$$\begin{cases} v_\phi(\omega) &= \frac{\omega}{k_1} = \sqrt{\frac{2}{\rho} \frac{G_d^2 + G_l^2}{G_d \left( 1 + \sqrt{1 + \frac{G_l^2}{G_d^2}} \right)}} \\ \alpha(\omega) &= k_2 = \omega \sqrt{\frac{\rho}{2} \frac{G_d}{G_d^2 + G_l^2} \left( \sqrt{1 + \frac{G_l^2}{G_d^2}} - 1 \right)} \end{cases} \quad (4.12)$$

### Quelques modèles...

#### Voigt

Plusieurs modèles existent mais le plus courant reste le modèle de Voigt.

Ce modèle est en particulier très pratique pour décrire le comportement viscoélastique des gels et correspond à la description la plus simple d'un solide visqueux. Il consiste en un ressort en parallèle avec un patin visqueux  $G^*(\omega) = \mu + j\eta\omega$ .

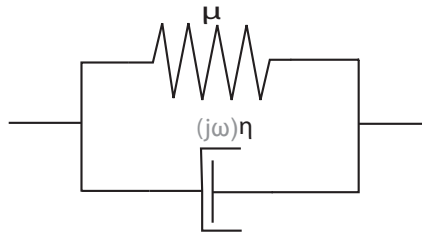


FIG. 4.3 – **Modèle de Voigt.**  $G^*(\omega) = G_d(\omega) + jG_l(\omega) = \mu + j\eta\omega$ .

Connaissant le module de cisaillement  $\mu$  et la viscosité  $\eta$ , on peut retrouver, grâce à l'équation 4.12, la vitesse de phase (et l'atténuation) par la relation suivante :

$$\begin{cases} v_\phi(\omega) &= \sqrt{\frac{2(\mu^2 + \omega^2 \eta^2)}{\rho(\mu + \sqrt{\mu^2 + \omega^2 \eta^2})}} \\ \alpha(\omega) &= \sqrt{\frac{\rho \omega^2 (\sqrt{\mu^2 + \omega^2 \eta^2} - \mu)}{2(\mu^2 + \omega^2 \eta^2)}} \end{cases} \quad (4.13)$$

Cette équation peut-être utilisée, sous hypothèse de Voigt, pour retrouver par une régression non linéaire, les valeurs de  $\mu$  et  $\eta$  pour une loi  $v_\phi(\omega)$  déterminée expérimentalement (cf. 4.C.2 et 4.C.3) sans même que l'atténuation  $\alpha(\omega)$  soit nécessaire au calcul. Pour cela on minimise l'erreur quadratique entre modèle et données par une méthode de minimisation non linéaire comme la méthode du simplexe de Nelder-Mead<sup>[147]</sup>. Si l'expression de l'atténuation n'est, en pratique, pas nécessaire au calcul de l'élasticité et de la viscosité, la validation du modèle doit en revanche tenir compte et de la vitesse de phase et de l'atténuation.

Pour le cas particulier non visqueux  $\eta = 0$  on obtient :

$$\begin{cases} v_\phi &= \sqrt{\frac{2\mu^2}{\rho(\mu + \sqrt{\mu^2})}} = \sqrt{\frac{\mu}{\rho}} \\ \alpha &= 0 \end{cases} \quad (4.14)$$

On retombe alors sur le cas non dispersif où  $v_{phi} = \sqrt{\frac{\mu}{\rho}}$  qui correspond au modèle purement élastique utilisé comme hypothèse de l'estimation par temps de vol pour estimer le module de cisaillement.

#### Maxwell

Un autre modèle très connu est le modèle de Maxwell. Il est néanmoins plus adapté aux liquides qu'aux solides. Sa rhéologie correspond à un patin visqueux en série avec un ressort.

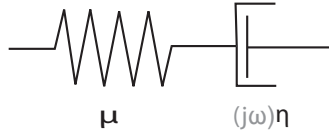


FIG. 4.4 – **Modèle de Maxwell.**  $G^*(\omega) = G_d(\omega) + jG_l(\omega) = \frac{j\omega\mu\eta}{\mu + j\omega\eta}$ .

On peut remonter à la vitesse de phase et l'atténuation grâce à l'équation 4.12 et connaissant le module de cisaillement  $\mu$  et la viscosité  $\eta$  :

$$\begin{cases} v_\phi(\omega) &= \sqrt{\frac{2\mu}{\rho(1 + \sqrt{1 + \frac{\mu^2}{\omega^2 \eta^2}})}} \\ \alpha(\omega) &= \sqrt{\frac{\rho \omega^2 (\sqrt{1 + \frac{\mu^2}{\omega^2 \eta^2}} - 1)}{2\mu}} \end{cases} \quad (4.15)$$

La connaissance de  $v_\phi(\omega)$  suffit là aussi à retrouver les paramètres  $\mu$  et  $\eta$  du modèle de Maxwell. Notons que l'atténuation  $\alpha(\omega)$  peut alors être utilisée pour valider ou invalider le modèle choisi.

#### Intérêt et limite des modèles

Le modèle rhéologique permet de modéliser les courbes de dispersion avec relativement peu de paramètres. Il permet de faire le lien entre la courbe de dispersion et les éléments classiques de la mécanique comme le ressort et le patin visqueux. Si le modèle est assez robuste, on peut aussi envisager de faire le lien entre les mesures à basses fréquences par les rhéomètres et les mesures par étude de la propagation des ondes de cisaillement à plus hautes fréquences.

Les propriétés mécaniques estimées (élasticité, viscosité) dépendent du modèle utilisé et doivent être replacées dans ce contexte. On aura donc une élasticité et une viscosité de Voigt, une élasticité et une viscosité de Maxwell en fonction du modèle rhéologique utilisé pour l'inversion. Il est à noter que, bien que modélisant très proprement

voir Nelder and Mead<sup>[147]</sup>, 1965

le comportement des fantomes de tissus (de type gélatine ou PVA) dans la gamme de fréquence étudiée par la technique SSI, le modèle de Voigt ne modélise plus de manière totalement pertinente les tissus biologiques *in vivo*<sup>[148]</sup>. Le modèle de Maxwell n'est quant à lui pas du tout adapté à la description des tissus biologiques dans la gamme de 10 à 1000 Hz.

L'utilisation de modèles imbriqués comme les modèles fractionnaires permet de décrire des rhéologies arbitrairement complexes. On peut toutefois se demander s'il est pertinent de chercher des modèles toujours plus complexes si les courbes de dispersion qu'elles soient exprimées en module complexe  $G^*$  ou en vitesse de phase et atténuation ( $v_\phi$  et  $\alpha$ ) décrivent déjà parfaitement le milieu.

Le modèle rhéologique, une fois établi avec certitude sur un type de tissu, peut servir d'*a priori* pour estimer avec plus de robustesse les courbes de dispersion. Evidemment cela n'est possible que si le nombre de degrés de liberté du modèle choisi est bien plus faible que celui de la courbe de dispersion à régulariser. Il faut donc un modèle simple comportant peu de paramètres au risque de s'éloigner des mesures sans bénéfice pour la robustesse.

Cependant, lorsque le tissu présente une microstructure invisible et que l'on s'obstine à voir ce dernier comme un milieu homogène, on observe finalement une onde se propageant dans un milieu effectif. La microstructure devrait alors aussi influencer la mesure de la vitesse de phase et de l'atténuation à cause des multiples effets diffractifs. Cette hypothèse, actuellement à l'étude par Benoît Larrat au laboratoire Ondes et Acoustique (LOA), tente de relier les propriétés de la microstructure (invariance d'échelle, vascularisation ...) aux courbes de dispersion effective avec l'élastographie par IRM comme outil de référence. Ces recherches plus fondamentales permettront de mieux comprendre ce lien et les opportunités cliniques qui en découlent.

### 3 Potentiel pour le diagnostic

Les courbes de dispersion dépendent donc directement des propriétés viscoélastiques du tissu et très probablement de la microstructure.

Cela en fait donc un outil de diagnostic très intéressant sensible à plusieurs paramètres qui peuvent être altérés par la pathologie (élasticité, viscosité, hétérogénéité).

Si cela peut paraître un inconvénient car il peut être difficile d'extraire ces paramètres indépendamment, il faut se rappeler que l'objectif ici n'est pas une caractérisation de ces paramètres mais bel et bien la possibilité de discriminer un tissu sain d'un tissu malade, et ce, avec un paramètre physique bien défini et indépendant de la technique de mesure.

Comme il est difficile de prédire les modifications mécaniques liées à une pathologie, c'est l'expérience et les essais cliniques qui permettront d'y voir plus clair et d'estimer la sensibilité et la spécificité de la mesure de dispersion pour les différentes applications.

Nous présentons désormais notre implémentation de la mesure de la dispersion, basée sur le Supersonic Shear Imaging, que nous appellerons la "Shear Wave Spectroscopy".



## B Méthode et validation

Dans cette partie, nous allons proposer une technique de mesure de la dépendance de la vitesse de phase de l'onde de cisaillement en fonction de la fréquence et nous la validerons sur des gels.

Cette technique porte le nom de "Shear Wave Spectroscopy" et repose, là encore, sur la génération d'un cône de Mach par pression de radiation pour générer une onde plane de cisaillement. L'acquisition est très proche du Supersonic Shear Imaging avec quelques contraintes supplémentaires. Le problème inverse est cependant très différent puisque son objectif est de mesurer la vitesse de phase pour chaque composante fréquentielle et non une carte de la vitesse par temps de vol.

### 1 Etat de l'art

Il existe dans la littérature plusieurs techniques dont le but est de calculer les courbes de dispersion des tissus biologiques. Nous allons désormais présenter quelques unes de ces méthodes.

#### Plaque de cisaillement et imagerie ultrarapide

Cette approche, proposée en 2004 par Stefan Catheline au laboratoire Ondes et Acoustique<sup>[148]</sup>, repose sur l'utilisation d'un vibreur externe reliée à une plaque plongée ou accolée au milieu à tester et d'un échographe ultrarapide (c.f. figure 4.5). La plaque, reliée au vibreur, permet de générer une véritable onde plane de cisaillement, centrée autour d'une fréquence déterminée, qui va se propager dans le milieu et être filmée par l'échographe ultrarapide. La phase est ensuite extraite et la vitesse de phase calculée. L'utilisation d'une plaque de grande taille limite les effets de diffraction et permet ainsi de simplifier les hypothèses faites sur la propagation.

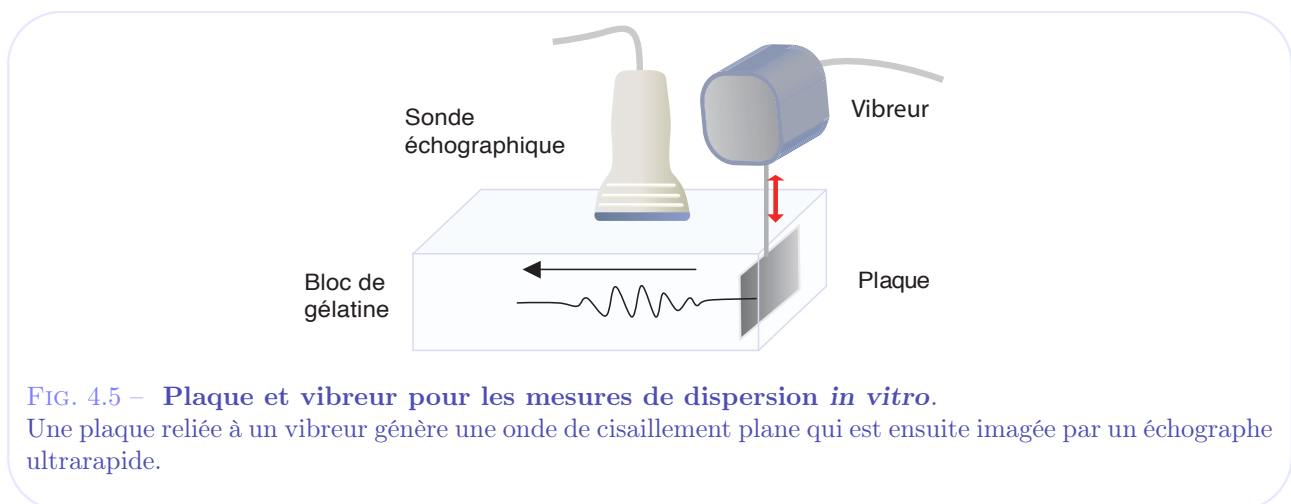


FIG. 4.5 – Plaque et vibreur pour les mesures de dispersion *in vitro*.

Une plaque reliée à un vibreur génère une onde de cisaillement plane qui est ensuite imagée par un échographe ultrarapide.

La méthode consiste, classiquement, à mesurer la vitesse de phase à chaque fréquence. Comme la plaque génère une onde plane quasiment parfaite grâce à ses dimensions, cela facilite cette opération et limite le nombre d'hypothèses supplémentaires à prendre en compte. L'onde générée est un petit paquet d'onde centré autour d'une fréquence déterminée mais on réalise tout de même une transformée de Fourier pour extraire uniquement cette fréquence centrale. Puis, on estime ensuite la phase de l'onde et la vitesse de phase par estimation de la pente de la phase selon l'axe de propagation.

Cette technique a été appliquée par Catheline et al.<sup>[148]</sup> à des blocs de gélatine ainsi qu'à des morceaux de muscle de boeuf *ex vivo*.

Bien que prometteuse, cette méthode nécessite toutefois de répéter la mesure pour chaque fréquence à mesurer ce qui peut s'avérer très long et difficilement applicable *in vivo*.

Surtout, l'utilisation d'une plaque de grande taille qui doit être couplée parfaitement au milieu rend difficile son utilisation pratique *in vivo*.

Les mesures menées entre 50 Hz et 1 KHz sur des gels, visqueux ou non, ont permis de montrer que le modèle de Voigt décrit parfaitement leur comportement dans cette gamme de fréquence. L'application de ce modèle très simple à des échantillons de muscle *ex vivo* reste, en revanche, plus délicate. On verra cependant que l'on retrouve dans nos mesures *in vivo* par Shear Wave Spectroscopy la majeure partie des résultats présentés par

voir Catheline et al. <sup>[148]</sup>, 2004

Catheline et al. sur les échantillons *ex vivo* de muscle.

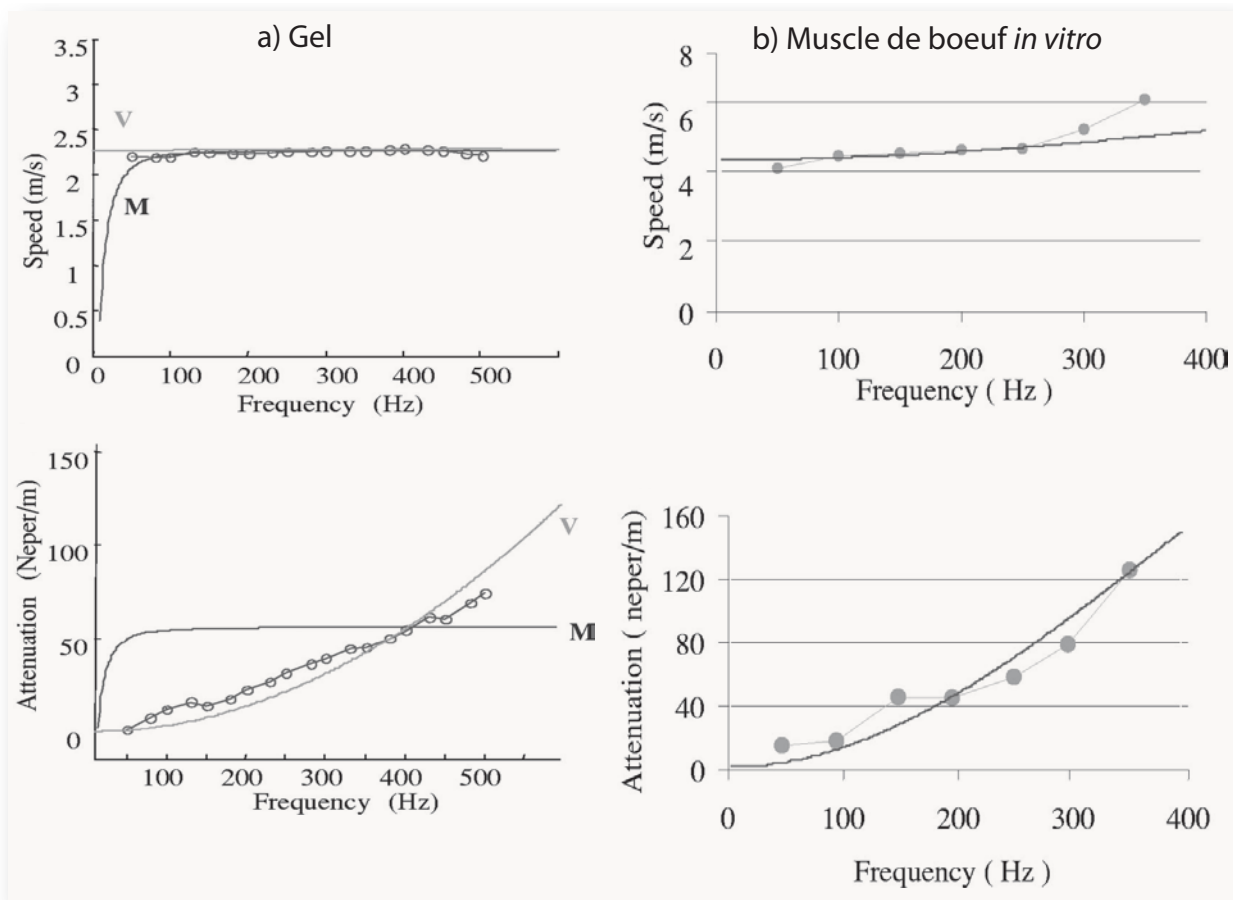


FIG. 4.6 – Source : Catheline 2004<sup>[148]</sup>.- Courbes de dispersion obtenues sur un gel et un muscle *in vitro* par élastographie impulsionnelle 2D.

a) Vitesse de phase et atténuation dans un gel de l'onde de cisaillement générée par la plaque. Le modèle de Voigt est plus proche des données expérimentales que le modèle de Maxwell. b) Vitesse de phase et atténuation sur un muscle *in vitro* en polarisation perpendiculaire aux fibres musculaires (correspondant donc à une propagation le long des fibres musculaires).

### Pression de radiation et vibrométrie laser

En 2004, Chen propose une méthode basée sur la pression de radiation et un vibromètre laser<sup>[53]</sup>. La pression de radiation est utilisée pour générer une onde de cisaillement monochromatique dans un gel où est inclus un micro miroir. L'onde monochromatique générée se propage et le déplacement généré est enregistré par le vibromètre laser lorsque le micro miroir entre en vibration. Cette mesure de phase, qui doit être répétée pour chaque fréquence, permet de reconstruire la courbe de dispersion du milieu. Cette technique, lourde à mettre en place d'une part à cause de l'acquisition par vibrométrie laser et, d'autre part, à cause de la nécessité de répéter l'acquisition fréquence par fréquence, n'a pu être utilisée que sur des gels transparents au laser et dans lesquels on a dû préalablement placer le micro miroir. Comme Catheline, Chen montre que cette technique permet de retrouver élasticité et viscosité des gels en appliquant le modèle de Voigt.

voir Chen et al. <sup>[53]</sup>, 2004

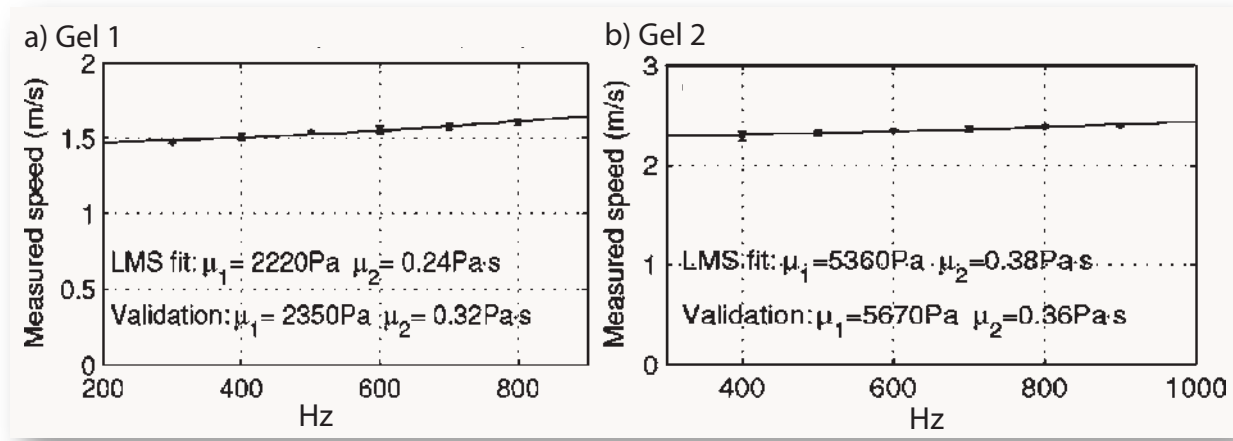


FIG. 4.7 – Source : Chen 2004<sup>[53]</sup> - Courbes de dispersion obtenues sur deux gels *in vitro* par vibrométrie laser.

Une onde de cisaillement monochromatique est générée par pression de radiation. La phase et l'amplitude de l'onde de cisaillement sont détectées par vibrométrie laser pour chaque fréquence. La vitesse de phase permet alors de retrouver les modules de cisaillement et viscosité des gels selon un modèle de Voigt. a) Gel 1 :  $\mu_1 = 2220$  Pa et  $\mu_2 = 0.24$  Pa.s ( $\mu_1 = 2350$  Pa et  $\mu_2 = 0.321$  Pa.s par méthode de référence). b)  $\mu_1 = 5360$  Pa et  $\mu_2 = 0.38$  Pa.s ( $\mu_1 = 5670$  Pa et  $\mu_2 = 0.358$  Pa.s par méthode de référence)

A l'opposé de Catheline, Chen utilise la pression de radiation pour générer l'onde de cisaillement mais pas l'imagerie ultrarapide pour la filmer. La technique de Shear Wave Spectroscopy, qui découle du Supersonic Shear Imaging, permet de combiner ces deux idées :

- Pression de radiation pour générer une onde quasi plane (ce qui est plus facile à mettre en oeuvre *in vivo* qu'une plaque).
- Imagerie ultrarapide pour enregistrer le déplacement (ce qui est bien plus complet et facile à mettre en place que la vibrométrie laser).

On peut donc dire que la technique de Shear Wave Spectroscopy s'inspire à parts égales de ces deux travaux tout en étant un complément naturel à la technique de Supersonic Shear Imaging.

### Elastographie par IRM

Une autre technique qui permet de mettre en évidence la dispersion des tissus est l'élastographie par IRM.

L'élastographie par IRM utilise un vibreur externe à une fréquence fixée par l'opérateur. L'utilisation d'une séquence spéciale permet d'encoder les mouvements à cette fréquence. Comme le vibreur est en marche durant toute l'acquisition, le champ de déplacement peut-être considéré comme purement stationnaire. L'acquisition est stroboscopée et calée sur la période de vibration ce qui permet de reconstruire, au final, l'ensemble du champ de déplacement en trois dimensions puis de procéder à l'inversion de l'équation d'onde.

Reprenant le formalisme de la rhéologie et de la théorie de l'élasticité linéaire, l'élastographie IRM cherche à estimer le module élastique complexe  $G^*$  défini par la généralisation de la loi de Hooke  $\vec{\sigma}(\omega) = G^*(\omega)\vec{\epsilon}(\omega)$ , en inversant l'équation d'onde :

$$\rho\omega^2\vec{U}(\omega) - G^*\nabla^2\vec{U}(\omega) = 0 \quad (4.16)$$

On peut ainsi numériquement retrouver  $G^*$  par inversion locale de l'équation d'onde à partir du champ  $\vec{U}$  mesuré expérimentalement :

$$G^*(\omega) = -\rho \frac{\omega^2\vec{U}(\omega)}{\nabla^2\vec{U}(\omega)} \quad (4.17)$$

Le plus souvent cette résolution se fait sous hypothèse isotrope, ce qui permet d'utiliser toutes les composantes du champ  $\vec{U}$  pour stabiliser le problème inverse par pseudo inversion de matrice.

$G^*(\omega)$ , sous sa forme générale, n'est pas lié à un modèle rhéologique particulier mais décrit complètement l'équation d'onde sous les hypothèses de linéarité et d'homogénéité locale. On peut alors l'utiliser directement pour étudier la propagation de l'onde et en particulier sa dispersion sans faire aucune hypothèse sur le modèle rhéologique sous jacent.

Des courbes de dispersion, exprimées en module complexe en fonction de la fréquence d'excitation ( $G^*(\omega)$ ), ont

ainsi pu être estimées par MRE sur plusieurs organes comme le foie, le sein ou le cerveau. Vitesse de phase et atténuation pour l'onde plane peuvent toujours être retrouvées à partir de l'estimation de  $G^* = G_d + jG_l$  pour faire le lien avec les techniques précédentes grâce à l'équation 4.12.

Le laboratoire Ondes et Acoustique travaille à l'étude de ces courbes de dispersion et de l'influence sous-jacente de la microstructure sur ces paramètres mesurés à l'échelle macroscopique. Selon les premiers résultats, les courbes suivraient une loi de puissance propre à l'architecture imbriquée du tissu sur une plage de fréquence allant de 50 à 150 Hz chez l'homme (IRM à 3.5 teslas) et de 100 à 1000 Hz chez le petit animal (IRM 7 teslas).

Ces mesures restent cependant lourdes à mettre en place car il faut réaliser une acquisition pour chaque fréquence ce qui peut prendre beaucoup de temps. L'application du problème inverse doit aussi être sujet à précautions surtout si le milieu est anisotrope.

La possibilité de réaliser des mesures *in vivo* de dispersion par IRM et par ultrasons représente un outil très intéressant pour comprendre la nature de la dispersion et le lien avec les pathologies depuis la physique des ondes jusqu'aux applications cliniques.

## 2 Estimation de la vitesse de phase

La technique de Shear Wave Spectroscopy repose sur l'estimation de la vitesse de phase de l'onde de cisaillement. Elle repose donc sur l'hypothèse d'une onde plane se propageant en milieu localement homogène. Comme elle dérive du Supersonic Shear Imaging, elle en hérite les avantages principaux : portabilité, rapidité et génération d'une onde quasi plane. De plus, à l'inverse des techniques présentées plus haut, une seule acquisition permet de mesurer de nombreuses fréquences par décomposition de Fourier. En effet, le spectre de l'onde générée par Supersonic Shear Imaging est très large (typiquement 50 à 350 Hz *in vivo*) et contient donc toute l'information en une seule acquisition de 20 ms ce qui constitue un atout crucial pour les applications *in vivo*.

### Zone d'intérêt

La vitesse de phase est intrinsèquement plus difficile à estimer que la vitesse de groupe. En effet, l'énergie présente dans chaque composante fréquentielle est bien plus faible que celle de l'ensemble du signal. Cela se traduit ainsi par un rapport signal sur bruit plus faible.

En conséquence, il n'est pas possible de faire des mesures à chaque fréquence avec la même qualité que pour l'ensemble du signal. Pour conserver un rapport signal sur bruit acceptable, cette perte d'énergie doit être compensée par des moyennes spatiales, il ne faut donc pas espérer utiliser la technique de Shear Wave Spectroscopy avec la même résolution spatiale que le Supersonic Shear Imaging.

Ainsi, il nous faut considérer une zone d'intérêt dans laquelle l'algorithme s'efforcera d'estimer la loi de dispersion. Comme le milieu n'est pas parfaitement homogène mais présente forcément de faibles hétérogénéités, on introduira la notion de milieu effectif. On considère alors ces faibles hétérogénéités comme un paramètre intrinsèque du milieu sans chercher à pouvoir les résoudre.

On définit une région d'intérêt de  $10 \times 10 \text{ mm}^2$  dans laquelle on applique la technique de Shear Wave Spectroscopy. La taille de cette région d'intérêt permet de faire une estimation semie locale et de sélectionner la zone à examiner dans l'image échographique ou dans l'image d'élasticité. Il est bien sûr possible de diminuer la taille de cette zone à condition d'accepter une variance plus élevée dans l'estimation comme est illustré dans la figure 4.15.

L'opérateur sélectionne ainsi la zone d'intérêt ce qui lui permet de limiter la zone de mesure à un seul organe et d'éviter les zones trop hétérogènes. Le positionnement de cette zone d'intérêt doit cependant respecter quelques règles pour optimiser la mesure. Elle doit être :

- Proche de la source.

Cela permet d'avoir une amplitude correcte pour l'onde de cisaillement et améliore ainsi le rapport signal sur bruit général.

- Pas trop proche de la source.

Comme l'imagerie ultrarapide est aveuglée juste après l'application de la pression de radiation, il existe un temps mort durant lequel l'onde de cisaillement se propage mais ne peut être imagée. Il faut donc éviter ces quelques millimètres perdus de part et d'autre du cône de Mach et dans lesquels on ne peut voir l'onde se propager.

De plus, nous verrons plus loin, que les effets de diffraction de la source ne sont pas négligeables si l'on se place trop proche de celle-ci et que la phase ne dépend plus linéairement de la distance dans ce régime. Cette

distance minimale est de l'ordre de  $0.15\lambda$  comme nous le verrons sur la figure 4.12. Comme elle dépend de la longueur d'onde, elle augmente avec les basses fréquences.

- Sans signal à l'origine et à la fin.

Il est aussi important qu'il n'y ait pas d'ondes à l'intérieur de la zone au temps zéro ni à la fin du film, cela permet d'éviter de tronquer temporellement le signal ce qui entraînerait des oscillations de Gibbs et altérerait la phase du signal.

Pour choisir une zone d'intérêt particulière, il peut être plus commode de raisonner en sens inverse et de définir la position du cône de Mach en fonction de la zone d'intérêt choisie.

Une fois la zone d'intérêt sélectionnée, on procède à 10 acquisitions successives de Supersonic Shear Imaging. Les champs de vitesse des tissus  $u_i(z, x, t)$  sont ensuite moyennés entre eux pour en réduire la variance. Le champ de vitesse devient alors  $u(x, z, t) = \sum_i u_i(x, z, t)$ . On peut noter que l'acquisition de 10 films SSI ne prend que 2 secondes environ, en respectant les normes FDA. Cette courte durée permet à un sujet de bloquer facilement sa respiration et à l'opérateur de répéter aisément plusieurs fois cette mesure pour estimer, par exemple, la reproductibilité.

L'algorithme procède ensuite au moyennage selon la profondeur, on passe donc d'un champ tridimensionnel  $u(x, z, t)$  à un champ bidimensionnel  $u_z(x, t) = \int u(x, z, t) dz$ . Il est important de noter que cette opération ne peut pas modifier la vitesse de phase de l'onde. En effet, si la variation de la phase avec la distance est constante pour chaque profondeur alors, la moyenne sera identique.

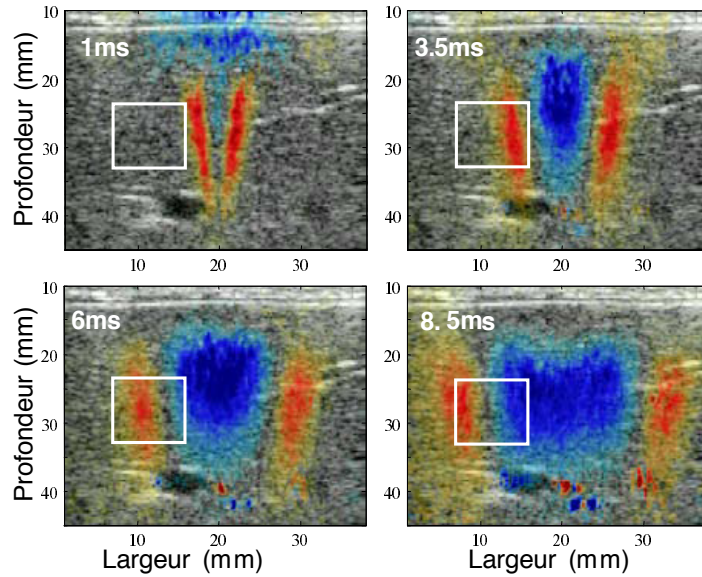


FIG. 4.8 – Zone d'intérêt sélectionnée sur un foie *in vivo*.

Le choix de la zone d'intérêt est très important. Il faut la choisir suffisamment proche du cône de Mach pour avoir du signal sans en être trop proche pour éviter les effets de diffraction à basse fréquence. Le film de l'onde de cisaillement (vitesse particulière positive en rouge et négative en bleu) est représenté à quatre temps différents ( $t=1, 3.5, 6$  et  $8.5$  ms).

### L'approximation de la phase linéaire

Nous allons maintenant démontrer que la phase de l'onde générée par Supersonic Shear Imaging varie, sous certaines conditions, de façon linéaire avec la distance de propagation. C'est cette linéarité qui nous permettra d'évaluer la vitesse de phase par estimation de la pente à l'aide d'une régression linéaire.

A un déphasage à l'origine près selon  $z$ , l'onde de cisaillement générée par un cône de Mach est une onde cylindrique et si l'on regarde plus attentivement ses dimensions comparativement à la longueur d'onde, on peut modéliser cette source par une ligne infinie.

En effet, la taille de la source de cisaillement est liée à la taille de la tâche focale ultrasonore (par la force de radiation). Cette tâche focale est de l'ordre de  $\lambda_{us} \cdot f/D = 0.45 \text{ mm}$  dans le plan d'imagerie ( $\lambda_{us} = 0.3 \text{ mm}$  et  $f/D=1.5$ ) pour une élévation de l'ordre de  $\lambda_{us} \cdot f/h = 0.9 \text{ mm}$  hors du plan d'imagerie ( $\lambda_{us} = 0.3 \text{ mm}$ ,  $h=8 \text{ mm}$  et en prenant  $f=25 \text{ mm}$ ). Comme la pression de radiation est proportionnelle au carré de l'amplitude, on peut

encore réduire ces dimensions. La fréquence maximale atteinte *in vivo* avec une sonde à 5 MHz étant de l'ordre de 400 Hz, on obtient une longueur d'onde minimale de 2,5 mm en considérant le cas peu favorable où le milieu aurait une vitesse de cisaillement faible de l'ordre de 1 m/s à cette fréquence. Ainsi, quelle que soit la fréquence, la longueur d'onde reste bien supérieure aux dimensions radiales de la source et les effets d'interférence restent négligeable dans ce plan.

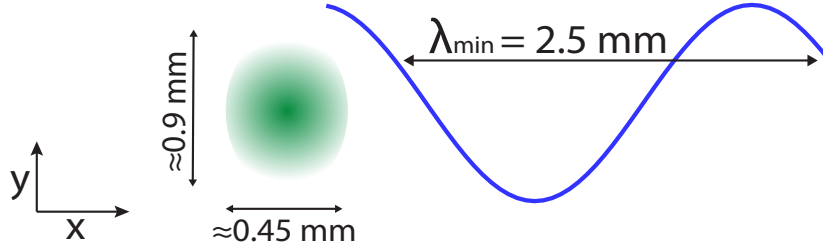


FIG. 4.9 – Coupe transversale de la source de cisaillement.

Dans ce plan, les dimensions de la source restent toujours bien inférieures à la plus courte des longueurs d'onde.

Du côté des dimensions axiales, c'est tout autre chose puisque le cône s'étend sur plusieurs centimètres (en fonction du nombre et de l'espacement des "pushs"). Aussi les effets d'interférences selon cet axe ne sont alors pas négligeables.

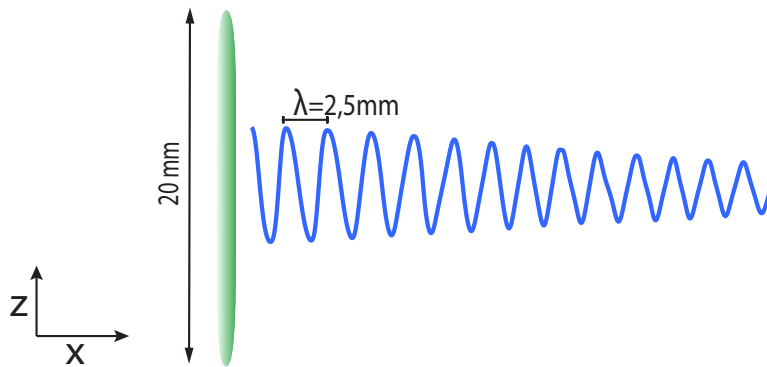


FIG. 4.10 – Coupe longitudinale de la source de cisaillement.

Dans le plan d'imagerie, la longueur de la source reste toujours supérieure ou de l'ordre de la longueur d'onde de cisaillement.

Considérant la contribution des différentes dimensions aux effets de diffraction, on modélise la source par une ligne infinie selon l'axe  $z$ . L'onde générée est donc une onde quasi cylindrique. On parlera d'onde quasi plane lorsque, dans certaines conditions, la phase de cette onde dans le plan d'imagerie se comporte comme celle d'une onde plane, c'est à dire lorsqu'elle est linéaire avec la distance de propagation (selon l'axe  $x$ ).

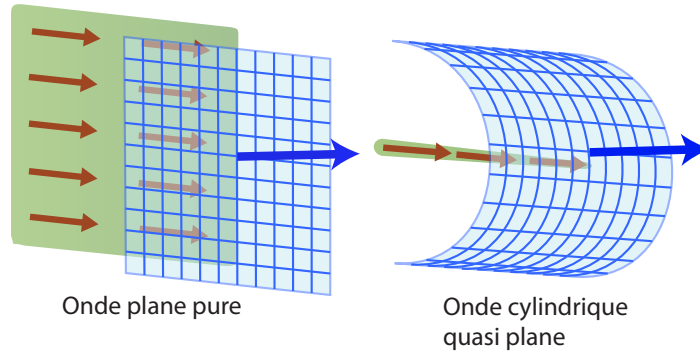


FIG. 4.11 – Onde plane et onde cylindrique.

En champ lointain, l'onde cylindrique se comporte, pour la phase, comme une onde plane dans le plan d'imagerie. Bien que son amplitude décroît très rapidement, sa phase est proche de celle de l'onde plane  $e^{j(kx-\omega t)}$ , c'est-à-dire linéaire avec la distance.

La diffraction scalaire d'une source correspondant à une ligne infinie selon l'axe  $z$  peut s'écrire<sup>[149]</sup>

$$u_z(x, t) = \frac{j}{4} H_0^{(1)}(kx) e^{-j\omega t} \quad (4.18)$$

où  $u_z(x, t)$  est le champ de cisaillement selon l'axe  $z$  (l'axe  $z$  étant l'axe de symétrie du cylindre ou de la ligne infinie et correspond ici à l'axe ultrasonore),  $H_0^{(1)}$  est la fonction de Hankel du premier type d'ordre zéro,  $k$  est le nombre d'onde et  $\omega$  la pulsation.

Notons que le nombre d'onde  $k$  peut tout à fait être complexe ce qui permet de généraliser cette équation au cas où l'atténuation est non nulle.

Une approximation à large distance permet encore de simplifier cette équation. On retrouve alors la formulation de l'onde plane avec un terme de décroissance en  $\frac{1}{\sqrt{x}}$  propre à une onde cylindrique en champ lointain :

$$u_z(x, t) = \frac{j}{4} \sqrt{\frac{2}{\pi kx}} e^{-j(kx-\omega t+\frac{\pi}{4})} \quad (4.19)$$

On peut remarquer que, dans cette expression, la phase de l'onde cylindrique varie linéairement avec la distance  $x$ . Si on se place à bonne distance de la source ( $kx > 1$ ), on peut utiliser cette propriété pour en déduire la vitesse de phase en retrouvant la variation de la phase avec la distance de propagation  $x$  :

$$\phi(x, \omega) = k(\omega)x = \frac{\omega}{v_{phi}(\omega)}x \quad (4.20)$$

D'où on déduit l'expression de  $v_{phi}(\omega)$  :

$$v_{phi}(\omega) = \omega \frac{\Delta x}{\Delta \phi(x, \omega)} \quad (4.21)$$

On peut vérifier la validité de cette expression en calculant la phase en fonction de  $x$  de la fonction de Hankel  $H_0^{(1)}$ , on remarque alors que la phase tend très rapidement vers une droite et que pour  $kx > 1$ , l'approximation de la phase linéaire est donc bien valable (figure 4.12). Si on rajoute de l'atténuation à travers la partie imaginaire du vecteur d'onde  $k$ , on s'aperçoit que la phase se rapproche encore plus de son approximation linéaire, les effets de diffraction sont alors gommés par l'atténuation. L'hypothèse de la phase linéaire avec la distance sera donc d'autant plus fiable qu'il y a de l'atténuation dans le milieu.

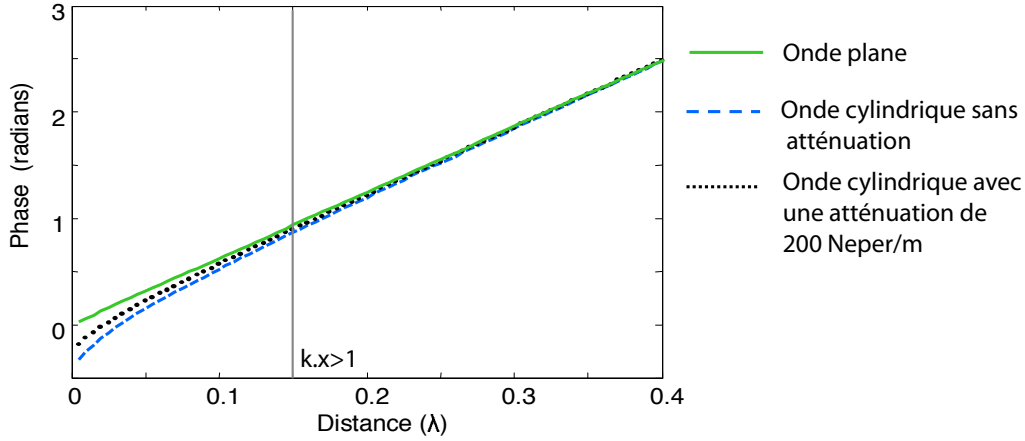


FIG. 4.12 – Phase théorique de l'onde en fonction de la distance.

Au delà de  $kx > 1$  ( $x > \frac{\lambda}{2\pi} = 0.15\lambda$ ), la phase de l'onde cylindrique devient quasi-linéaire<sup>[149]</sup>. L'atténuation réduit encore la différence entre les phases de l'onde plane et de l'onde cylindrique.

### Régression linéaire de la phase

Il ne nous reste donc plus qu'à calculer pour tout  $\omega$  cette variation  $\frac{\Delta x}{\Delta \phi(x, \omega)}$ .

La première étape est de calculer la phase  $\phi(x, \omega)$  pour chaque fréquence et chaque point  $x$ . Pour cela, on prend simplement la transformée de Fourier  $U_z(x, \omega)$  du champ  $u_z(x, t)$  selon le temps et on en extrait ensuite la phase  $\Phi(x, \omega) = \text{atan}\left(\frac{\text{Im}[U_z(x, \omega)]}{\text{Re}[U_z(x, \omega)]}\right)$  et l'amplitude  $A(x, \omega) = |U_z(x, \omega)|$ .

Maintenant que nous disposons de la phase  $\Phi(x, \omega)$  pour tout  $x$  dans notre région d'intérêt, nous allons procéder à une estimation de la pente, c'est à dire réaliser une régression linéaire de  $\Phi$  selon  $x$ . Rappelons que la vitesse de phase se déduit de la pente par :  $v_{phi}(\omega) = \omega \frac{\Delta x}{\Delta \phi(x, \omega)}$

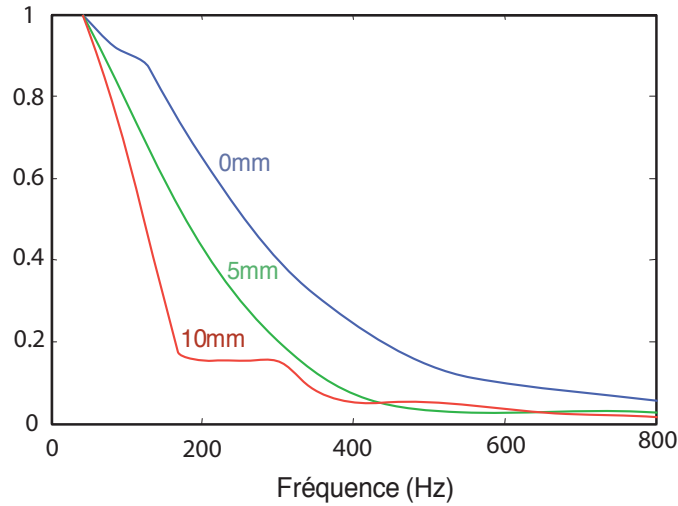


FIG. 4.13 – Spectre de l'onde *in vivo* dans le foie pour différentes distances.

Les hautes fréquences sont atténuées beaucoup plus rapidement.

Or avec l'atténuation et la diffraction de l'onde cylindrique, l'amplitude du front d'onde décroît rapidement et avec lui le rapport signal sur bruit. Il arrive donc une distance de propagation critique où la phase mesurée correspond uniquement au bruit de l'acquisition. Cela se traduit par une première partie de la courbe où la phase est stable et linéaire puis, au delà d'une distance critique, la phase devient aléatoire. Ce problème est d'autant plus affirmé pour les composantes hautes fréquences de l'onde car l'atténuation y est plus marquée. La chute d'amplitude en fonction de la fréquence pour différentes distances de propagation est illustrée sur la figure 4.13, réalisée *in vivo* sur le foie. Plus l'amplitude du signal est faible et plus le rapport signal sur bruit diminue entraînant une mauvaise estimation de la phase.



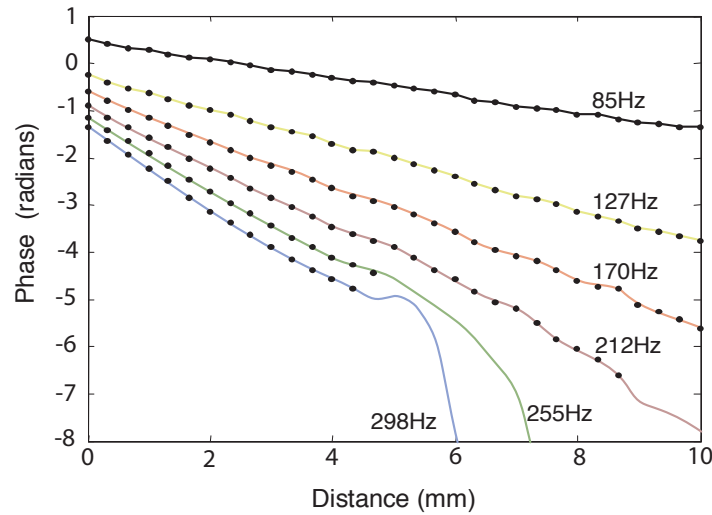


FIG. 4.14 – Phase de l'onde *in vivo* en fonction de la distance pour différentes fréquences. Les pointillés constituent les points alignés qui ont été extraits par l'algorithme de régression linéaire.

Sur la figure 4.14, on peut voir la phase  $\Phi(x, \omega)$  mesurée en fonction de la distance de propagation depuis le bord de notre région d'intérêt et pour différentes fréquences. On voit bien que, à chaque fréquence, la phase dépend linéairement de la distance jusqu'à une distance critique où on perd la linéarité à cause du bruit. Plus la fréquence augmente et plus la distance critique diminue.

Il faut donc choisir une zone d'intérêt appropriée suffisamment grande pour pouvoir diminuer l'influence du bruit mais pas trop pour éviter les points bruités.

Sur des données *in vivo* acquises dans le foie, on fait varier la profondeur (de 0.3 à 12 mm) et la longueur (de 5 à 17 mm) de la zone d'intérêt et on regarde ensuite l'erreur relative sur la mesure de la pente à 200 Hz.

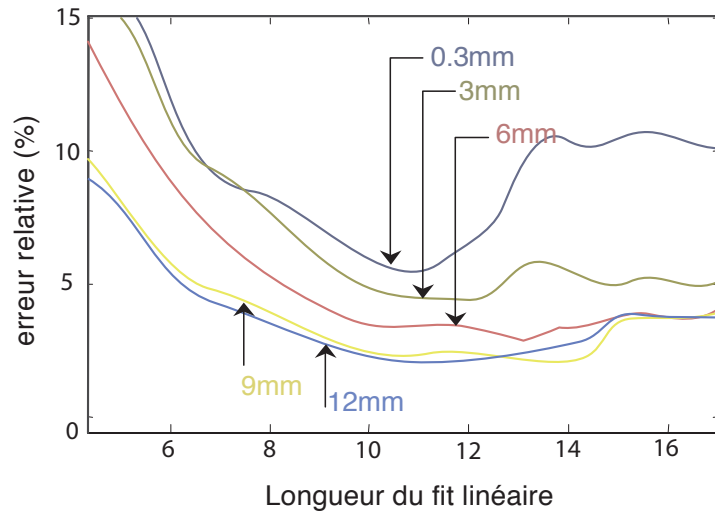


FIG. 4.15 – Erreur relative sur l'estimation de phase *in vivo* en fonction de la taille de la ROI (mm).

La profondeur de la zone améliore d'abord l'estimation mais sature à partir de 10 mm. La longueur de la zone améliore d'abord l'estimation mais la dégrade ensuite à cause de l'atténuation trop importante à grande distance.

On remarque (figure 4.15) que l'erreur est minimale pour une longueur de 10 mm et sature à partir d'une hauteur de 10 mm (le gain ne s'améliore plus). Par la suite on utilisera donc une zone d'intérêt de  $10 \times 10 \text{ mm}^2$ . La hauteur de la zone d'intérêt contribue à diminuer le bruit par la moyenne (gain en  $\sqrt{n}$ ), tandis que la longueur contribue d'abord à réduire le bruit en augmentant le nombre de points utilisés pour la régression linéaire mais l'atténuation importante de l'onde introduit de plus en plus d'estimations incorrectes de la phase ce qui augmente, au final, l'erreur sur l'estimation de la pente.

Si le choix de la zone d'intérêt permet de limiter un peu les effets du bruit liés à l'atténuation, on ne peut s'empêcher de remarquer que l'idéal serait de pouvoir sélectionner dynamiquement uniquement les points alignés pour éviter le décrochage lié à l'atténuation. La longueur de la zone d'intérêt ne sert alors plus à limiter la portée de la régression linéaire, car l'algorithme s'en charge automatiquement, mais permet de confiner les mesures dans une zone cible.

Une méthode simple pour conserver uniquement les points alignés lors du calcul de la pente est de considérer l'erreur quadratique  $\sigma^2$  sur la pente en augmentant petit à petit le nombre  $n$  de points utilisés pour l'estimation de cette dernière. Classiquement cette erreur quadratique s'écrit :

$$\sigma^2(n) = \frac{1}{n-2} \frac{\sum_i^n (\Phi_i - \Phi_i^n)^2}{\sum_i^n (x_i - x)^2} \quad (4.22)$$

où  $x = \sum_i^n x_i$ ,  $\Phi_i^n = k_n x_i + \Phi_{0,n}$ ,  $k_n$  est donc la pente et  $\Phi_{0,n}$  la phase à l'origine de la régression linéaire calculée sur exactement  $n$  points.

Finalement, la meilleure estimation est trouvée pour le nombre de points  $n$  qui donne une erreur minimale sur la pente, c'est à dire lorsque le nombre maximum de points alignés a été utilisé pour réaliser l'estimation de la pente. On peut voir, sur la figure 4.14, la sélection automatique des points opérée par l'algorithme (points en pointillés).

Au final, seuls les points alignés sont sélectionnés pour l'estimation de la pente. Aux hautes fréquences, l'algorithme rejette environ deux fois plus de points non alignés à cause de l'atténuation beaucoup plus forte.

### 3 Validation sur des gels

#### Variation de la phase

Nous avons, précédemment, modélisé la source par un cylindre infini dont la diffraction conduit à une expression pour l'onde de cisaillement qui implique une fonction de Hankel :

$$u_z(x, t) = \frac{j}{4} H_0^{(1)}(kx) e^{-j\omega t} \quad (4.23)$$

Nous avons aussi vu que la phase de cette expression ne varie linéairement qu'à partir d'une distance minimale  $x > 1/k > 0.15\lambda$  (c.f. figure 4.12). Nous allons désormais comparer la mesure de dispersion réalisée avec une onde plane parfaite et avec celle générée par Supersonic Shear Imaging. Nous allons montrer que l'on retrouve bien la même courbe de dispersion pour les deux types d'onde aux erreurs de mesure près.

La zone d'intérêt a été placée près de la source, en respectant les deux autres conditions énoncées précédemment pour son positionnement. Il est important, par la suite, de se placer toujours après cette distance de  $x > 0.15\lambda$  qui dépend de la fréquence. A l'inverse, pour une distance à la source donnée, il existe une fréquence critique en-deçà de laquelle, l'approximation de la phase linéaire n'est pas valide et où on ne peut pas estimer correctement la vitesse de phase. On verra donc, sur la plupart des courbes de dispersion, l'absence d'estimation de la vitesse de phase aux basses fréquences pour éviter cet effet de champ proche.

Une méthode plus judicieuse permettrait de se placer plus loin de la source pour les basses fréquences pour éviter cet effet de diffraction et au plus près de la source pour les hautes fréquences pour éviter les effets de l'atténuation.

Dernier point, si en champ proche la phase ne varie pas linéairement, son comportement reste néanmoins connu et modélisable, il serait donc possible de modifier la technique du Shear Wave Spectroscopy pour en tenir compte et réaliser une régression non plus linéaire mais adaptée à l'estimation de la phase de la fonction de Hankel.

#### Onde quasi plane

Cette variation linéaire de la phase avec la distance au delà d'une certaine distance nous amène à parler d'onde "quasi plane" dont la phase est linéaire avec la distance, comme celle d'une onde plane.

Pour vérifier cette hypothèse, étudiée jusqu'ici théoriquement seulement, la vitesse de phase de l'onde plane "parfaite" générée par une plaque et celle d'une onde "quasi plane" générée par Supersonic Shear Imaging sont mesurées et comparées sur un même gel.

On réutilise ainsi le dispositif de plaque de cisaillement proposé par Catheline et al. <sup>[148]</sup> afin de générer l'onde plane "parfaite", notre référence. Rappelons que cette méthode repose sur l'utilisation d'un vibreur externe

---

voir Catheline et al. <sup>[148]</sup>, 2004

(4809, Bruël & Kjaer, Naerum, Denmark) reliée à une plaque de  $12 \times 12 \text{ cm}^2$  insérée dans un bloc de gélatine. Ici, le bloc de gélatine est de taille  $14 \times 14 \times 30 \text{ cm}^3$  et de concentration 3%. Le vibreur émet un pulse de 6 cycles pour éviter les réflexions de l'onde sur le fond du bloc. La taille importante de la plaque permet de minimiser les effets de diffraction, comparativement à la longueur d'onde et à la taille de la zone mesurée. L'onde créée peut donc être considérée comme une onde plane "parfaite" centrée autour d'une fréquence déterminée.

Le reste de l'expérience est identique au Shear Wave Spectroscopy, pour chaque fréquence de vibration, on image la propagation de cette onde plane en mode échographique ultrarapide et on en extrait la vitesse de phase par l'algorithme décrit précédemment. La seule différence est donc la forme de l'onde de cisaillement générée. Pour le Supersonic Shear Imaging on génère une onde cylindrique "quasi plane", alors que pour cette méthode de référence on génère une onde plane "parfaite".

Pour permettre la comparaison, 10 acquisitions ont été réalisées avec cette technique et 10 avec la technique de Shear Wave Spectroscopy sur le même bloc de gélatine.

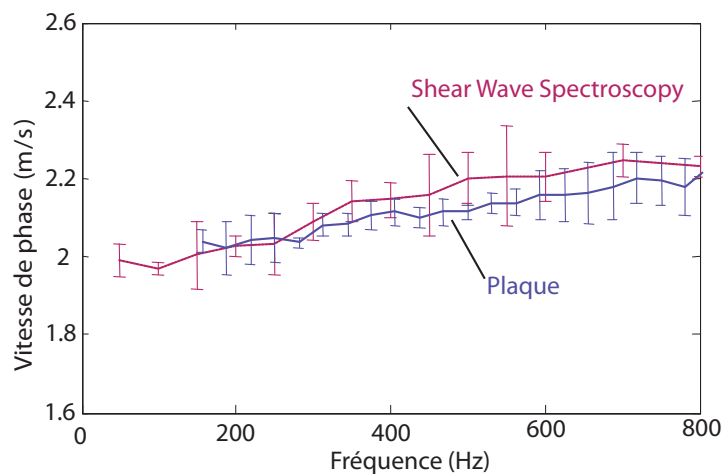


FIG. 4.16 – Comparaison entre onde plane "parfaite" et Shear Wave Spectroscopy.

Courbes de dispersion sur un même gel de gélatine pour la méthode de la plaque de cisaillement proposée par Catheline (bleu) et la Shear Wave Spectroscopy (rouge). La différence, compte tenu de l'échelle et de la gamme de fréquence, reste minime et dans les barres d'erreur.

Les résultats montrent que la vitesse de phase obtenue par les deux techniques sur le même bloc de gélatine sont très proches sur toute la bande de 100 à 800 Hz. Cela permet donc de valider l'hypothèse de l'onde "quasi plane" puisque les vitesses de phase mesurées sont identiques pour une onde plane "parfaite" et pour l'onde cylindrique prise à une distance  $x > 1/k > 0.15\lambda$  de la source.

### Gels homogènes

Dans une seconde série d'expériences, la technique de Shear Wave Spectroscopy est testée sur différents gels aux propriétés viscoélastiques variables mais qui restent homogènes.

Trois gels différents ont été utilisés permettant de mettre en évidence le lien entre la loi de dispersion et les propriétés viscoélastiques.

Deux gels de gélatine de concentration 2,5 et 5 % ont été préparés et un gel visqueux de silicone, fabriqué par Artann laboratories, a été testé. La première chose que l'on remarque est le très large spectre de fréquences générées et sur lequel on peut estimer la loi de dispersion. En effet, par son caractère impulsionnelle, l'onde générée par la pression de radiation est très riche spectralement ce qui permet de faire des mesures de 100 à 500 Hz. On monte même généralement jusqu'à 900 Hz (en cisaillement) sur les gels. Cela permet ainsi de caractériser, en une seule fois, le comportement du tissu sur un large spectre. Au besoin, l'utilisation d'une sonde à plus haute fréquence peut aussi permettre de générer de plus hautes fréquences (jusqu'à 2000 Hz *in vitro* avec une sonde à 16 MHz). Pour éviter les effets de champ proche, nous avons délibérément supprimé les composantes plus basses fréquences de la représentation de la courbe de dispersion.

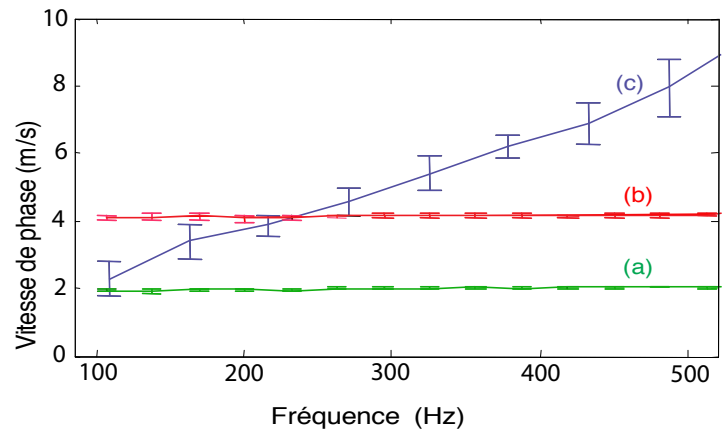


FIG. 4.17 – Mesure de dispersion sur des gels visqueux et non visqueux. a) Gel mou non visqueux. b) Gel dur non visqueux. c) Gel visqueux. La méthode permet de discriminer élasticité et viscosité. Les barres d’erreur réalisées sur 10 acquisitions sont très faibles, surtout pour les gels non visqueux qui ont un très bon rapport signal sur bruit.

Comme on peut le voir sur la figure 4.17, la technique du Shear Wave Spectroscopy permet de différencier les trois types de gels. Les gels non visqueux apparaissent avec une très faible dispersion et une valeur moyenne liée à leur élasticité et donc à leur concentration. Le gel visqueux, quant à lui, exhibe une forte dispersion caractéristique.

Etant donné que le milieu est homogène et que sa rhéologie est connue, on peut utiliser un modèle rhéologique classique. Sans surprise et en accord avec les résultats présentés par Catheline<sup>[148]</sup> et Chen<sup>[53]</sup>, les courbes de dispersion restent cohérentes avec le modèle de Voigt qui décrit très bien le comportement des gels (Pour le vérifier rigoureusement, il faudrait cependant étudier simultanément l’atténuation de l’onde). L’application des formules de Voigt pour estimer l’élasticité et la viscosité à partir de la courbe de dispersion permet de retrouver élasticité et viscosité pour ces trois gels.

On trouve ainsi en appliquant un modèle de Voigt (cf. equation 4.13) :

	Gel a (mou)	Gel b (dur)	Gel c (visqueux)
Module de cisaillement (kPa)	3.92	16.1	3.2
Viscosité (Pa.s)	0.33	1.31	8.94

Ainsi, la technique de Shear Wave Spectroscopy permet la caractérisation rapide des propriétés viscoélastiques en une seule expérience non invasive de quelques dizaines de millisecondes.

Nous allons maintenant appliquer la technique *in vivo* sur le foie et le muscle.

## C Résultats In Vivo

La technique de Shear Wave Spectroscopy permet donc de mesurer les courbes de dispersion sans montage particulier (vibreux externe ou vibromètre laser) et en quelques millisecondes seulement pour une large gamme de fréquences.

Comme pour le Supersonic Shear Imaging, une simple sonde échographique conventionnelle peut-être utilisée (bien que l'échographe doive être spécifique). Tout cela en fait une technique très facile à utiliser et parfaitement adaptée au *in vivo*. Cependant, étant donné la sensibilité de la technique de Shear Wave Spectroscopy au bruit, il est nécessaire de faire quelques adaptations pour s'assurer que l'acquisition soit de la meilleure qualité possible tout en restant exploitable pour le *in vivo* (temps d'acquisition, facilité d'utilisation, normes de sécurité).

Nous cherchons à illustrer deux choses dans cette dernière partie :

- la faisabilité de la mesure *in vivo* de la dispersion par cette technique.
- les premières courbes de dispersion obtenues sur un foie et sur un muscle *in vivo*.

### 1 Protocole SSI

Pour ce faire, nous avons donc proposé un protocole spécifique permettant de respecter les contraintes du *in vivo* et d'adapter au mieux à la technique de Shear Wave Spectroscopy.

#### Volontaires

Les sujets présentés ci-après sont des volontaires ayant donné leur accord écrit pour participer aux études suivantes. Deux organes cibles ont été étudiées : le foie et le muscle.

Le foie, relativement homogène, est un candidat intéressant et la caractérisation de ses propriétés viscoélastiques reste un objectif clinique important avec un fort potentiel diagnostique (c.f. 3.B.1). On essaiera ici de donner l'allure générale de la courbe de dispersion du foie.

Les données présentées précédemment sur l'estimation de l'élasticité du foie de volontaires sains par SSI (cf. 3.B.3) sont aussi étudiées et nous y appliquons le traitement du Shear Wave Spectroscopy présenté en 4.B.2. Ce retour en arrière permet notamment de conforter les résultats précédents et d'étudier la possibilité de combiner Supersonic Shear Imaging et Shear Wave Spectroscopy pour de futurs essais cliniques.

Finalement, nous allons illustrer les propriétés viscoélastiques très complexes que présentent le muscle. Le tissu musculaire est, en particulier, anisotrope et dynamique puisque son élasticité augmente avec la contraction. C'est donc un exemple idéal et très intéressant qui permet d'illustrer différents comportements de la courbe de dispersion sur un même organe, actif.

#### Matériel

Les essais ont été réalisés avec le prototype V1 conçu par Supersonic Imagine avec un code logiciel développé par le LOA. Cette machine, plus souple, permet de définir des séquences plus complexes que l'échographe HDI 1000 utilisé précédemment.

La qualité d'image est aussi notablement meilleure que celle du HDI1000, les paramètres de poussée par force de radiation sont, eux, peu différents. La sonde utilisée, comme pour les essais cliniques sur les lésions du sein ou sur le foie est une barrette Philips ATL L7-4 à 5 MHz.

La dernière étude, qui repose sur les données acquises lors des essais sur le foie sur un groupe témoin et présentés en 3.B.3, utilise en revanche l'échographe HDI 1000.

#### Séquences

Une acquisition de Supersonic Shear Imaging standard est définie comme une séquence constituée de deux étapes : le "push" et l'imagerie ultrarapide. Eventuellement, en mode "multizones" (c.f. 2.B.2), l'acquisition peut-être définie comme plusieurs séquences successives à différentes positions pour pouvoir former une image complète.

Ici nous redéfinissons légèrement notre acquisition : elle est désormais constituée de 10 séquences identiques successives (donc à la même position). Notre estimateur de la dispersion est alors défini par la mesure de la dispersion de la moyenne de ces 10 séquences. Sur ces mesures nous n'avons pas réalisé d'imagerie compound

mais cette dernière devrait là encore améliorer considérablement l'acquisition.

Chaque séquence est alors définie par trois "pushs" ( $f/d=1.5$ ) d'une durée de  $200\ \mu s$  chacun aux profondeurs 25, 30, 35 mm pour le foie et 15, 20 et 25 mm pour le muscle et suivis de 60 images en imagerie ultrarapide à 4000 Hz. Les 10 séquences successives sont implémentées en boucle avec une pause de 200 ms entre chaque. La durée totale d'une acquisition est donc d'environ 2 secondes, un temps encore approprié à une application *in vivo*. On essaye de minimiser les mouvements durant toute la période d'acquisition. En particulier, on demande au volontaire de retenir sa respiration pendant les deux secondes d'acquisition sur le foie.

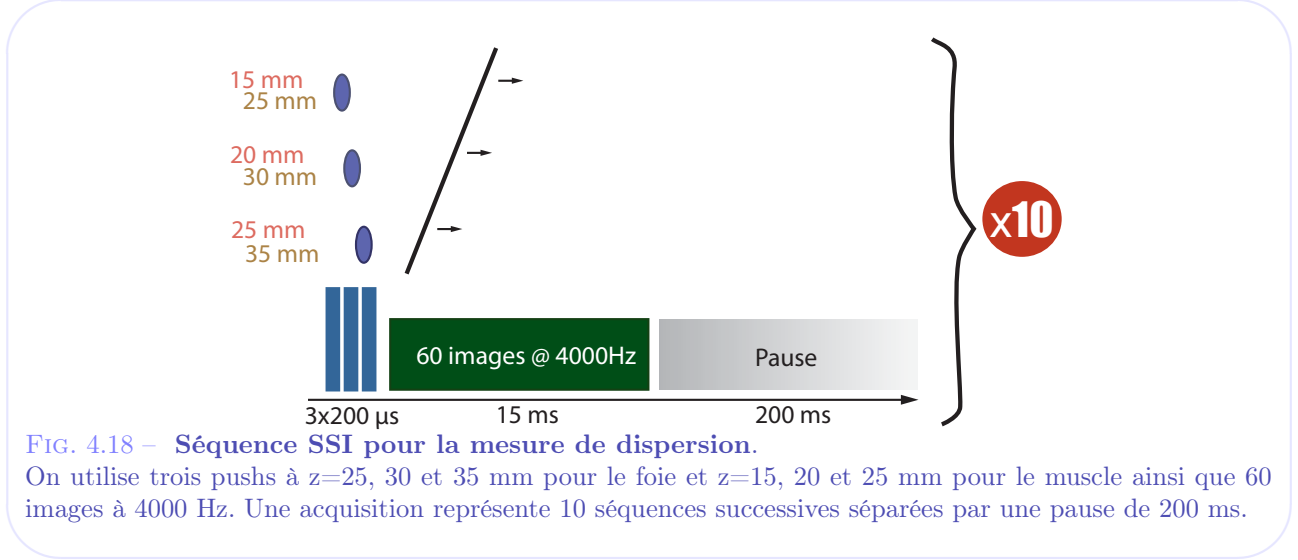


FIG. 4.18 – Séquence SSI pour la mesure de dispersion.

On utilise trois pushes à  $z=25, 30$  et  $35$  mm pour le foie et  $z=15, 20$  et  $25$  mm pour le muscle ainsi que 60 images à 4000 Hz. Une acquisition représente 10 séquences successives séparées par une pause de 200 ms.

### Normes

L'utilisation de 10 séquences successives pour former une seule acquisition peut soulever des questions quant aux normes FDA.

En réalité, comme l' $Ispta$  (cf. 2.A) est défini par rapport au temps d'acquisition ("time averaged"), la valeur ne change pas par rapport à une séquence unique :

$$Ispta = \frac{P_0^2}{2\rho_0 c} \cdot \frac{\Delta t_{push}}{\Delta T} = \frac{P_0^2}{2\rho_0 c} \cdot \frac{10\Delta t_{push}}{10\Delta T} \quad (4.24)$$

Physiquement, cela veut dire qu'il n'y a pas d'échauffement significatif des tissus car la puissance moyenne absorbée est trop faible par rapport à la diffusion thermique pour qu'il y ait un quelconque effet cumulatif. Ainsi, ce mode pourrait ainsi être utilisé en continu sans provoquer d'élévation de température.

On obtient un temps de poussée total de  $\Delta t_{push} = 10 * 3 * 200\ \mu s = 60\ ms$  pour une durée d'acquisition totale de  $\Delta T_{total} = 10 * 215\ ms = 2,15\ s$  et donc un  $Ispta$  de  $372\ mW/cm^2 < 720\ mW/cm^2$  ( $P_0 = 20$  bars là aussi).

L' $Ispta$  est défini pour des modes fonctionnant en continu, or, outre la répétition de quelques acquisitions pour faire des barres d'erreur, l'acquisition reste ici ponctuelle.

L'index mécanique, qui ne dépend pas de la durée, n'est pas modifié et vaut toujours à cette fréquence ( $f_0 = 5\ MHz$ )  $MI = 0.9 < 1.9$ .

## 2 Dispersion dans le foie

Le premier organe ciblé est le foie. Relativement homogène, il se prête bien à l'étude de la dispersion dans une zone d'intérêt et il existe un fort intérêt clinique à la détermination de ses propriétés viscoélastiques.

### Protocole foie

Le protocole foie, mis à part le matériel décrit précédemment, s'articule comme celui présenté en 3.B.2 sur la mesure de l'élasticité du foie par SSI.

En particulier, on demande au sujet de retenir sa respiration pendant les deux secondes que dure l'acquisition et on place la sonde échographique dans l'espace intercostal (c.f. figure 3.16).

Lorsque l'image échographique apparaît satisfaisante et bien homogène, l'acquisition est lancée.

Pour pouvoir calculer les barres d'erreur, chaque acquisition est reproduite 10 fois en enlevant et remplaçant la sonde échographique sur le même espace intercostal.

La zone d'intérêt est choisie avec précaution, dans le foie et en évitant la zone du muscle intercostal (cf. figure 4.8).

### Résultats

La mesure a été réalisée sur trois volontaires et montrent la faisabilité de l'estimation de la courbe de dispersion entre 75 et 450 Hz avec une erreur de mesure inférieure à 15% d'après les barres d'erreur. Cette bande correspond au spectre de l'onde. A plus hautes fréquences, l'estimation n'est plus possible, la densité spectrale d'énergie étant trop faible.

On remarque que sur les trois volontaires, les courbes de dispersion ont un comportement identique avec une vitesse de phase qui varie de  $1.2 \pm 0.3$  m/s à 75 Hz jusqu'à  $3 \pm 0.45$  m/s à 450 Hz. Ce sont ici des valeurs cohérentes avec la littérature à 50 Hz et avec les vitesses de groupe mesurées sur le foie en 3.B.3.

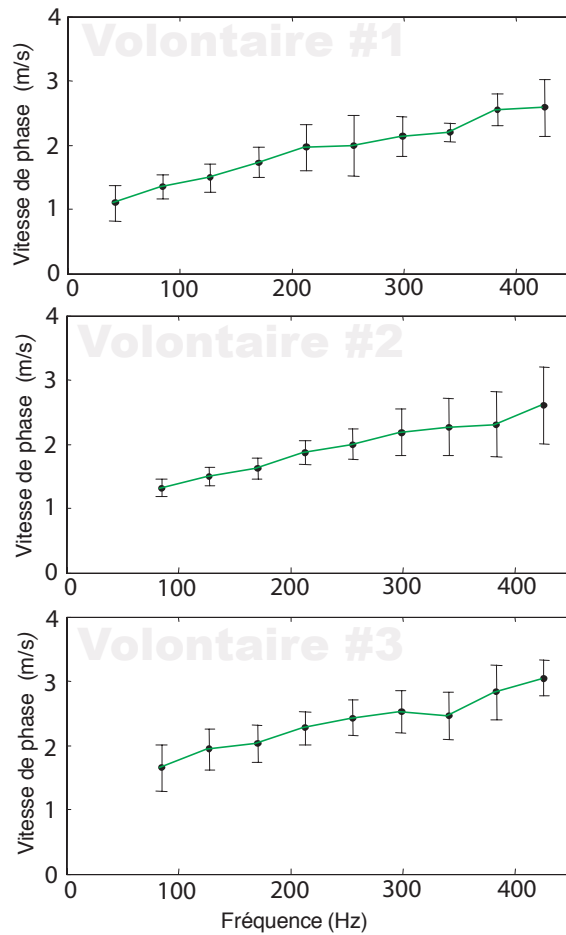


FIG. 4.19 – Mesure de dispersion sur le foie *in vivo*.

Les courbes de dispersion exhibent un comportement similaire pour les trois volontaires avec des barres d'erreur inférieures à 15%.

Dans le cas où l'on applique un modèle de Voigt à ces données, on obtient pour les trois volontaires un module d'Young moyen de 4 kPa (4.4 kPa à 50 Hz) et une viscosité moyenne de 1.58 Pa.s, valeurs cohérentes avec la littérature<sup>[139] [63]</sup>.

En terme diagnostic, nous avons donc accès à la courbe de dispersion qui nous permet de retrouver, à partir d'un modèle de Voigt, l'élasticité et la viscosité.

### Retour sur la fibrose du foie

En reprenant les données acquises sur les volontaires sains avec le HDI 1000 lors de l'étude sur l'élasticité du foie (cf. 3.B.3), on retrouve le même comportement sur l'ensemble de volontaires comme l'illustre la courbe présentée figure 4.20.

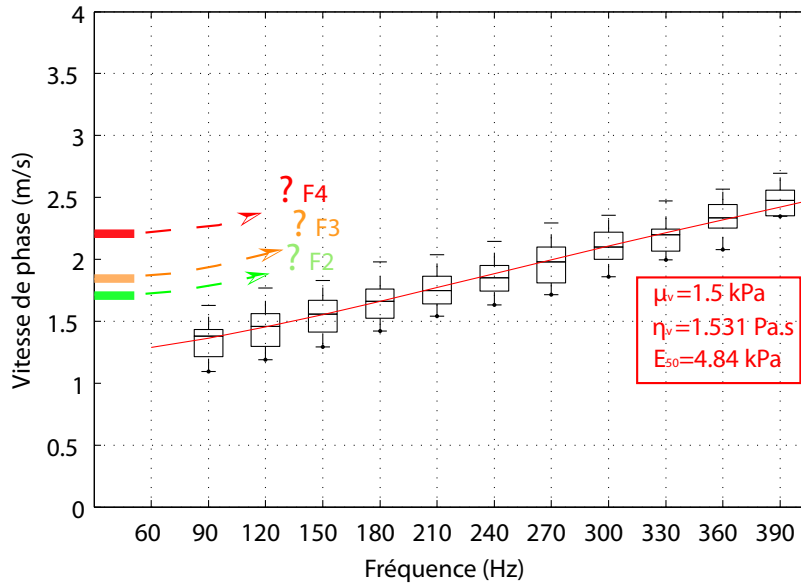


FIG. 4.20 – Mesure de dispersion sur le foie *in vivo* de plusieurs volontaires.

Sur ces données, on retrouve toujours le même comportement sur l'ensemble des volontaires, le comportement général peut être modélisé par un modèle de Voigt (courbe rouge) avec  $\mu_v = 1.5$  kPa et  $\eta_v = 1.53$  Pa.s. Cela conduit à une valeur moyenne du module d'Young à 50 Hz de 4.84 kPa.

La dispersion est dans la même gamme que ce qui a été mesuré ci-dessus avec des variations entre 1.4 m/s à 90 Hz et 2.5 m/s à 400 Hz.

On peut remarquer que cette dispersion explique bien les vitesses de groupe mesurées en 3.B.3, plus élevées que celles que l'on trouve dans la littérature<sup>[139] [63] [48]</sup> car ces dernières ont été faites à 50 Hz seulement.

Pour comparer les résultats obtenus avec la littérature, on peut alors soit extrapoler linéairement directement la courbe de dispersion à 50 Hz (on trouve 1.31 m/s) soit appliquer le modèle de Voigt aux données pour retrouver ensuite la valeur de la vitesse de phase à 50 Hz, on trouve alors 1.27 m/s soit un module d'Young de 4.84 kPa, valeur cohérente avec la littérature pour un groupe sain.

### 3 Dispersion dans le muscle

Le tissu musculaire est un milieu très intéressant à étudier pour ses propriétés viscoélastiques qui sont anisotropes, dynamiques (dans le sens où elles peuvent changer au cours du temps) et dispersives. Cela en fait donc un terrain de jeu particulièrement intéressant, tout en étant facile à mettre en place, pour les premiers tests de la technique de Shear Wave Spectroscopy *in vivo*.

#### Etat de l'art

Plusieurs travaux ont mis en évidence ces propriétés du tissu musculaire :

- Au laboratoire Ondes et Acoustique, Gennisson et al. ont mesuré explicitement l'anisotropie du muscle *in vivo* en vitesse de groupe<sup>[21]</sup>.

Dans leurs travaux utilisant le dispositif avec la plaque 4.6 sur des échantillons de muscle *in vitro*, ils montrent aussi qu'il existe une forte anisotropie et une viscosité beaucoup plus élevée pour une onde polarisée longitudinalement aux fibres musculaires que transversalement<sup>[148]</sup>. Les valeurs sont  $\mu^\perp = 25 \pm 1$  kPa,  $\eta^\perp = 3.3 \pm 0.4$

voir Zioli et al. <sup>[139]</sup>, 2005

voir Sandrin et al. <sup>[63]</sup>, 2003

voir Huwart et al. <sup>[48]</sup>, 2008

voir Gennisson et al. <sup>[21]</sup>, 2003

voir Catheline et al. <sup>[148]</sup>, 2004



kPa,  $\mu^{\perp} = 49 \pm 2$  kPa et  $\eta^{\parallel} = 15 \pm 2$  Pa.s où  $\perp$  signifie une polarisation transverse aux fibres et donc une propagation parallèle à celles-ci (et l'inverse pour  $\parallel$ ). Il faut faire attention car, dans notre cas, les termes "transverse" ou "longitudinaux" se réfèrent à la direction de propagation de l'onde et non à sa polarisation, les termes sont donc inversés.

- Papazoglou et al. ont réalisé des mesures similaires *in vivo* en MRE<sup>[150]</sup>. L'application du modèle de Voigt fait là encore ressortir une forte anisotropie de la vitesse de groupe sur les volontaires testés. La viscosité n'a en revanche pas été mesurée.

Par ailleurs, nous avons déjà essayé en 3.C.2 d'appliquer la méthode de Supersonic Shear Imaging à la caractérisation et au suivi de pathologies neuromusculaires. En 3.C.1, nous avons mesuré l'élasticité du mollet pour étudier l'influence de l'oedème et des bas de contention. Pour cela nous avons alors étudié la vitesse de groupe le long des fibres musculaires. Néanmoins, l'estimation de la dispersion sur ces données n'ont pas apportées d'informations supplémentaires.

Ici nous allons tenter d'explorer deux aspects de ces propriétés *in vivo* à savoir l'anisotropie et la contraction. Pour ce faire, on applique la technique de Shear Wave Spectroscopy au *biceps brachii* situé dans l'avant bras car les fibres musculaires y sont parfaitement alignées (ce n'est pas un muscle penné), il a un volume suffisant et il est facile d'accès pour la sonde échographique.

### Anisotropie

Pour mettre en avant l'anisotropie, plusieurs acquisitions de Shear Wave Spectroscopy sont réalisées et la barrette est tournée de 90° pour permettre d'observer la propagation de l'onde de cisaillement dans la direction des fibres musculaires ou bien transversalement. Cette étude a été menée sur trois volontaires sains et pour chacun d'eux, l'acquisition a été répétée 10 fois de suite en enlevant et en repositionnant la sonde pour évaluer la reproductibilité de la mesure.

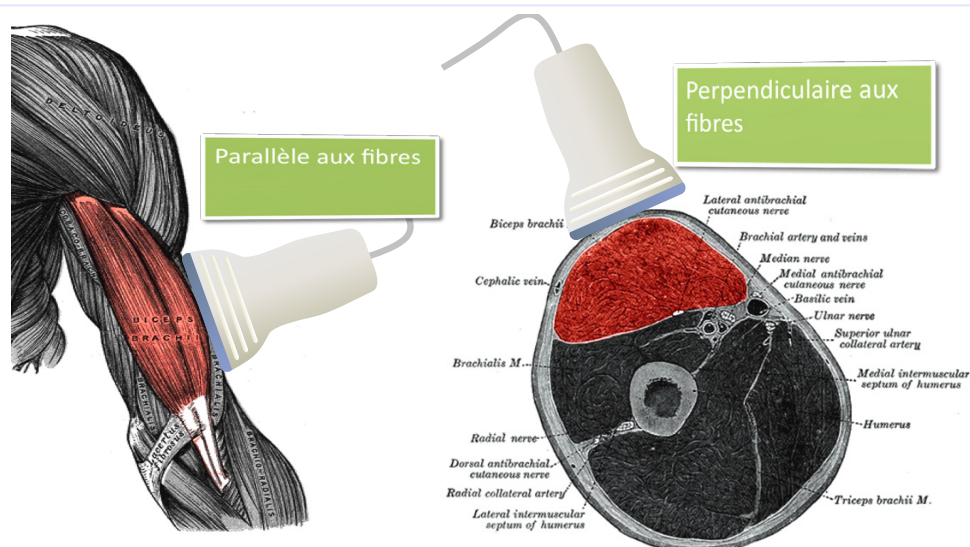


FIG. 4.21 – Placement de la sonde pour la mesure de dispersion sur le muscle *in vivo*.

Pour pouvoir mesurer l'anisotropie, on place la sonde échographique soit parallèlement soit perpendiculairement aux fibres musculaires.

La zone d'intérêt pour le calcul de la dispersion est choisie dans le *biceps brachii*, dans une zone relativement homogène. On s'efforce de respecter, là encore, les règles que nous nous sommes fixés quant au choix de la taille et au placement de cette zone par rapport à la source (cf. figure 4.22).

Il apparaît tout de suite que la propagation transversalement aux fibres musculaires est beaucoup plus difficile à analyser. Les hétérogénéités du milieu dégradent fortement le front d'onde et la mesure de Shear Wave Spectroscopy s'avère délicate.

A l'inverse, le front d'onde est régulier et son amplitude est correcte lorsqu'il se propage selon la direction des fibres.

Pour améliorer la qualité du front d'onde se propageant transversalement aux fibres, on déplace légèrement la sonde (en restant dans le plan transverse) lors de l'acquisition. Ainsi, chacune des 10 séquences peut voir

une réalisation différente du milieu. Au final, en moyennant ces 10 champs de vitesse, on diminue nettement la contribution incohérente liées à la distribution des hétérogénéités uniquement et on peut reformer une onde plane se propageant en milieu effectif.

Au final, on peut voir sur les champs de vitesse que la propagation reste beaucoup plus propre et moins atténuée pour une propagation selon la direction des fibres.

Si, dans le plan transversal aux fibres, on moyenne suffisamment, on peut cependant reformer une onde plane et remarquer qu'elle s'atténue et se détériore beaucoup plus rapidement que celle se propageant le long des fibres.

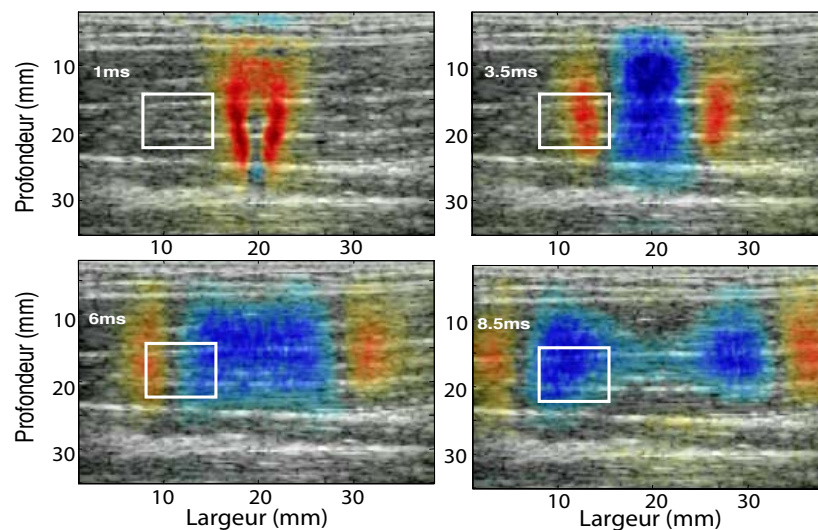


FIG. 4.22 – Choix de la zone d'intérêt pour le calcul de dispersion dans le muscle. La propagation le long des fibres musculaires est meilleure que transversalement.

On peut remarquer sur la figure 4.23 que le comportement de la courbe est identique pour les trois volontaires :

- Longitudinalement aux fibres, la propagation est non dispersive.
- Transversalement aux fibres, la propagation est dispersive avec une pente de l'ordre de 5 mm.

Cela confirme donc ce que l'on a pu entrevoir sur le film de propagation : l'onde de cisaillement se propage très proprement selon les fibres mais se déforme très vite transversalement.

Les courbes de dispersion obtenues sont relativement stables pour les trois volontaires avec des barres d'erreur assez faibles.

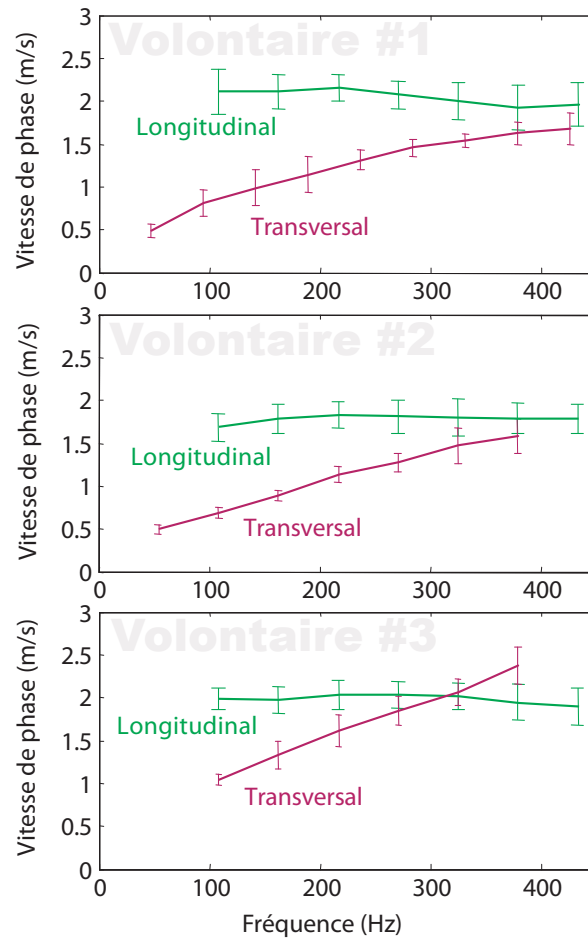


FIG. 4.23 – Courbes de dispersion dans le muscle *in vivo* longitudinalement et transversalement aux fibres.

Les courbes de dispersion montrent un comportement semblable pour les trois volontaires. Longitudinalement, la propagation est quasiment non dispersive. A l'inverse il existe une forte dispersion transversalement aux fibres.

Le modèle de Voigt appliqué à ces données donne une viscosité de 0.59 Pa.s transversalement aux fibres beaucoup plus élevée que longitudinalement où l'on trouve une viscosité proche de zéro. Pour l'élasticité, on trouve un module de cisaillement de 3.97 kPa longitudinalement et 0.13 kPa seulement transversalement.

### Contraction

Nous nous intéressons maintenant aux propriétés dynamiques du muscle c'est à dire, à sa capacité à modifier ses propriétés viscoélastiques quand il se contracte.

Pour cela on demande au sujet de réaliser une contraction "isométrique volontaire". "Isométrique" veut dire que la tension et la force développée augmente mais qu'il n'y a pas de déplacement généré (comme pour porter un poids à bout de bras) (cf. figure 4.24). "Volontaire" signifie que c'est le sujet qui détermine l'intensité de la contraction générée.

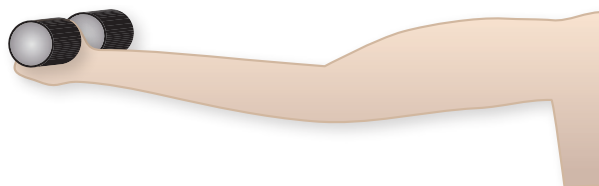
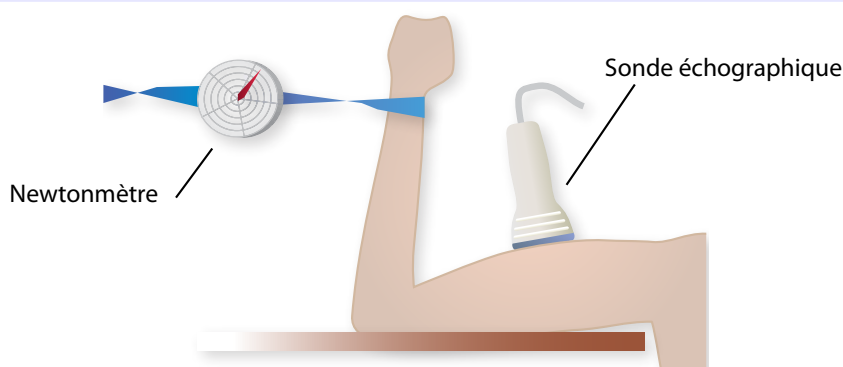


FIG. 4.24 – Une contraction isométrique. La main reste statique mais le muscle est bien contracté.

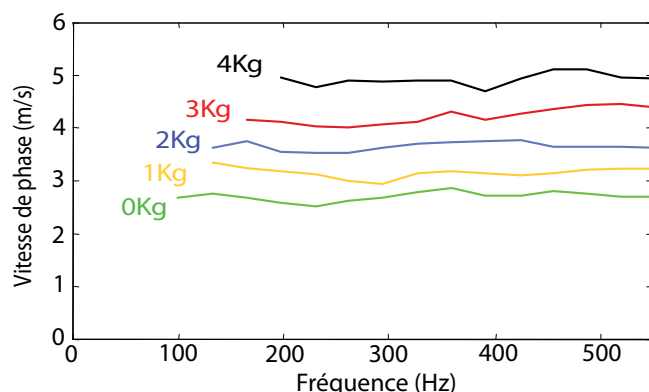
Pour étudier la variation des courbes de dispersion avec la force développée on demande au sujet de générer

successivement une force équivalente à un poids de 0Kg, 1Kg, 2Kg, 3Kg et 4Kg. Pour ce faire, on utilise un newtonmètre relié au poignet du sujet par une sangle et en fonction duquel il peut ajuster lui même la contraction (cf. figure 4.25). La force développée par le *biceps* est différente de celle mesurée par le newtonmètre à cause de l'avant bras qui agit comme un levier, elle lui reste néanmoins proportionnelle.



**FIG. 4.25 – Protocole de mesure de l'influence de la contraction sur les courbes de dispersion.** Le muscle est contracté volontairement. La force est mesurée par un newtonmètre relié au niveau du poignet par une sangle.

Ce protocole permet donc de mesurer le comportement viscoélastique du muscle en fonction de la contraction.



**FIG. 4.26 – Influence de la contraction du muscle sur les courbes de dispersion.**

Longitudinalement, les courbes restent non dispersives quelle que soit la contraction du muscle. En revanche, la valeur moyenne augmente passant de 2.5 à 5 m/s (19 à 75 kPa) ce qui traduit une augmentation d'élasticité. Les barres d'erreur ne sont pas incluses pour ne pas surcharger le graphe, elles sont en moyenne de 0.27 m/s.

Ce sont ici les premiers résultats permettant de mesurer quantitativement l'élasticité et la dispersion sur un muscle se contractant. Sans surprise, on s'aperçoit que si la propagation reste non dispersive pour tous les niveaux de contraction, la valeur moyenne augmente ce qui traduit une augmentation de l'élasticité avec la contraction.

Bien entendu, c'est un résultat intuitif puisque lorsque le muscle se contracte : il devient plus dur. Il est tout de même intéressant d'obtenir une valeur quantitative de son élasticité en fonction de la force générée.

### Discussion

Nous avons précédemment mesuré les paramètres de propagation de l'onde de cisaillement dans le régime quasi statique de la contraction musculaire isométrique (longueur du muscle fixe lors de l'acquisition).

Ces courbes de dispersion montrent un comportement très anisotrope avec une forte dispersion transversalement aux fibres musculaires et une dispersion quasi nulle le long des fibres. C'est la première fois que l'on peut faire de telles mesures de la dispersion *in vivo* et ces résultats sont reproductibles sur tous les volontaires testés bien que seulement trois cas ont été présentés ici.

D'un point de vue clinique, il existe plusieurs cas où on peut espérer que ces mesures quantitatives puissent apporter une information importante :

- Pour le diagnostic et le suivi des maladies neuromusculaires.

Comme nous en avons fait l'hypothèse en 3.C.2 sans pouvoir néanmoins conclure, il est possible que les maladies neuromusculaires d'origine génétique se traduisent par une modification des propriétés viscoélastiques du tissu musculaire que nous pourrions alors quantifier de manière plus complète.

D'après les premiers essais réalisés, les courbes de dispersion le long des fibres restent identiques pour tous les sujets testés. Il serait intéressant néanmoins de regarder l'anisotropie ainsi que l'augmentation d'élasticité avec une contraction quantifiée. Ici encore, la difficulté est le petit nombre de cas disponibles pour une pathologie donnée. Une autre difficulté, comme nous pouvons le voir sur la figure 4.26, est l'influence de la contraction sur les courbes de dispersion et ainsi aussi sur la vitesse de groupe mesurée en 3.C.2. Cela entraîne une grande sensibilité de la mesure à l'état de contraction du muscle et par là même au stress du patient.

- Suivi de la rééducation ou de la performance.

Le fonctionnement du muscle suite à une blessure ou lors d'un entraînement peut se trouver altéré. Le ratio entre force développée et élasticité du muscle pourrait ainsi être un bon indicateur de l'état du muscle et de sa composition. En particulier, la proportion de fibres rapides, de fibres lentes et de fibrose pourrait modifier les propriétés viscoélastiques effectives du muscle et ainsi être détectable au cours du temps par la technique.

Tout cela reste bien entendu hypothétique et de nombreuses études seront nécessaires pour cerner l'utilité clinique de l'information apportée par la mesure de dispersion. On peut espérer que l'essor commercial de la technique de Supersonic Shear Imaging puisse permettre de telles investigations complexes et à grande échelle, directement par les médecins ou les physiologistes.

D'un point de vue plus physique, on peut se demander quelle est l'origine des effets de propagation observés. Si il n'est théoriquement pas possible de séparer simplement les effets liés à une diffusion par la microstructure d'un milieu effectif et la vraie rhéologie du milieu, on peut arguer que l'anisotropie est très présente dans la structure puisque le muscle est constitué de fibres et de faisceaux de fibres qui ont naturellement une géométrie cylindrique. Cela pourrait donc indiquer que l'anisotropie observée provient d'avantage d'une anisotropie dans la structure que d'une anisotropie des paramètres viscoélastiques.

Finalement, d'un point de vue physiologique, on peut noter que ces données pourraient permettre l'élaboration d'un modèle rhéologique complet du muscle rendant compte de son comportement lors d'une contraction.

De nombreux modèles du muscle ont vu le jour avec pour objectifs soit d'expliquer l'aspect microscopique (comme la Sliding filaments theory<sup>[151]</sup>) soit pour décrire les lois entre force et vitesse des tissus lors d'une contraction (Hill<sup>[151]</sup>). Cependant la littérature reste toujours très prolifique sur le sujet sans qu'aucun modèle général ne se dégage pour faire le lien entre les propriétés mécaniques macroscopiques et le fonctionnement des sarcomères, éléments moteurs de la contraction.

Telley<sup>[152]</sup> propose un modèle simple qui considère le muscle comme une succession de moteurs en série avec un ressort et un patin visqueux en parallèle. Il décrit les inhomogénéités dans la contraction des sarcomères et déduit les lois entre élasticité et activation. Il serait particulièrement intéressant de pousser cette étude en collaboration avec des physiologistes pour incorporer à ce modèle les mesures *in vivo* par Shear Wave Spectroscopy.

## 4 Mesures semi locales

Comme la zone d'intérêt choisie est relativement petite ( $1\text{cm}^2$ ), on peut faire des mesures de dispersion dans différentes zones d'une même image. Nous allons illustrer cet aspect de mesures semi locales sur des acquisitions *in vitro* et *in vivo* non homogènes.

### *In vitro*

Dans un premier cas, nous avons préparé un gel hétérogène comprenant un gel de fond en Agar dans lequel nous avons inclus un morceau du gel visqueux présentés plus haut. Ces deux types de gels exhibent un comportement différent comme le montre la figure 4.17 : un comportement non dispersif pour le gel d'Agar et une forte dispersion pour le gel visqueux.

---

voir Sandow<sup>[151]</sup>, 1965

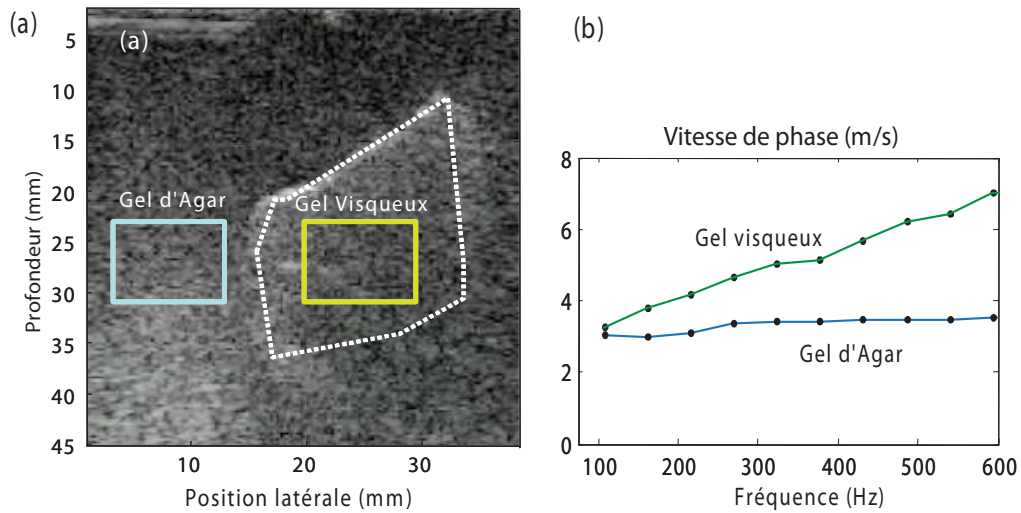


FIG. 4.27 – Mesures de dispersion semi locales sur un gel avec inclusion visqueuse.

Pour chaque région d'intérêt, on retrouve bien la bonne courbe de dispersion : dispersion forte dans l'inclusion visqueuse et nulle dans le gel d'Agar. a) Echographie du gel et placement des régions d'intérêts. b) Courbes de dispersion dans les deux régions d'intérêt.

Comme le montre la figure 4.27, On retrouve alors le comportement rhéologique de chaque gel de façon semi locale en positionnant la zone d'intérêt dans chaque gel (fond et inclusion). Les courbes de dispersion sont propres à chaque gel tant que l'onde de cisaillement qui les illumine reste relativement plane. Un point extrêmement intéressant à noter ici est qu'une élastographie par IRM donnerait une image totalement homogène du milieu présenté en figure 4.27. En ayant accès au comportement viscoélastique du milieu sur une large gamme de fréquence, la technique de Shear Wave Spectroscopy permet clairement de différencier les deux milieux très différents.

### In vivo

De la même façon, on peut appliquer cette mesure semi locale à une des acquisitions sur le foie. Le muscle intercostal étant presque toujours visible en haut de l'image (cf. figure 3.20), on peut examiner séparément la zone de foie et la zone de muscle intercostal (cf. figure 4.28).

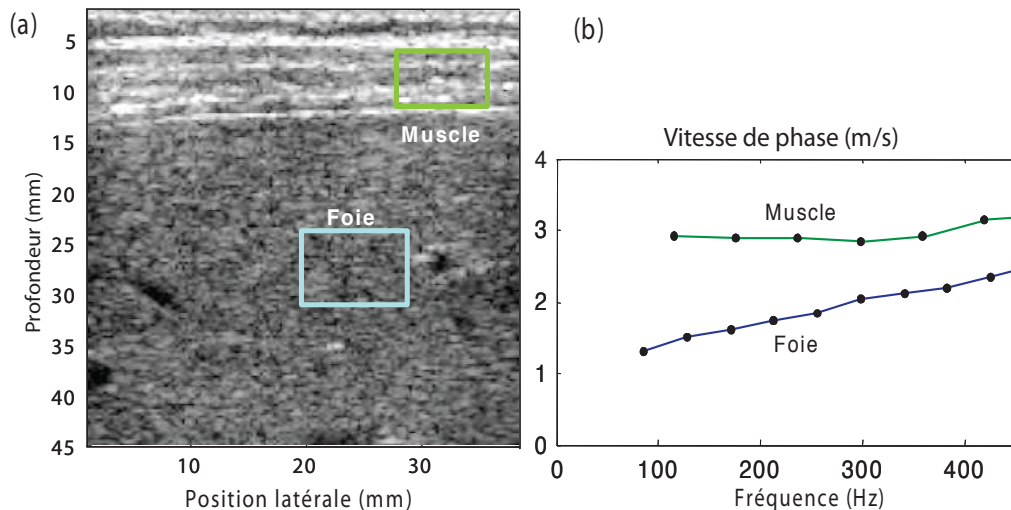


FIG. 4.28 – Mesures de dispersion semi locales sur un foie in vivo.

Pour chaque région d'intérêt, on retrouve bien la bonne courbe de dispersion de chaque organe : dispersion forte dans le foie et pas de dispersion dans le muscle qui apparaît néanmoins plus dur que le *biceps brachii*. a) Echographie du foie et placement des régions d'intérêts. b) Courbes de dispersion dans les deux régions d'intérêt.

Lorsqu'on applique la Shear Wave Spectroscopy dans une région d'intérêt située dans le foie et l'autre dans le

muscle intercostal, on retrouve bien leur comportement rhéologique respectif : forte dispersion dans le foie et faible dispersion dans le muscle. A noter que le muscle intercostal semble ici plus dur que le *biceps brachii*, c'est une observation que l'on peut retrouver sur les cartes d'élasticité du foie présentées lors des essais au chapitre 3 (cf. figure 3.20 et 3.21). Notons que, sur cet exemple, le cône de Mach qui éclaire les deux régions d'intérêt est le même (acquisition unique), il serait cependant bien plus efficace dans la pratique d'adapter automatiquement la position du cône de Mach par rapport à celle de la zone d'intérêt.

### Vers l'imagerie de viscosité

Cela ouvre aussi la voie à la formation de cartes de dispersion à condition que la taille de la zone d'intérêt puisse être suffisamment réduite et le rapport signal sur bruit amélioré. On pourrait ainsi :

- Utiliser la méthode du "multizones" pour illuminer l'ensemble de l'image (droite, gauche, centre).
- Pour chaque acquisition, appliquer la Shear Wave Spectroscopy dans une fenêtre glissante, c'est à dire en déplaçant la zone d'intérêt sur toute l'image.
- Recombiner les différentes acquisitions en définissant un nouveau critère de qualité, par exemple lié à l'erreur quadratique de la régression linéaire de la phase en fonction de la distance.

C'est là une perspective très intéressante d'imagerie rhéologique des tissus qui pourrait permettre de rendre l'élastographie encore plus spécifique et efficace.

Cependant, reconstruire l'image est difficile et le rapport signal sur bruit est critique. On peut imaginer qu'avec les améliorations matérielles et physiques (comme l'imagerie compound du chapitre 2.C.1) ainsi que l'hypothèse explicite d'un modèle de Voigt, on pourrait suffisamment stabiliser le problème inverse pour rendre une telle image possible. Le modèle de Voigt permettrait d'introduire de l'*a priori* dans le problème car on cherche alors seulement  $\mu(x, z)$  et  $\eta(x, z)$  au lieu de  $c(x, z, \omega)$ . En utilisant ce modèle et les cartes de dispersion, on pourrait alors générer une carte de viscosité de façon plus robuste.

## Conclusion

Le Shear Wave Spectroscopy permet la mesure des courbes de dispersion *in vivo*. Elle s'appuie sur le Supersonic Shear Imaging et estime la vitesse de phase de l'onde de cisaillement dans une région d'intérêt de l'ordre de  $10 \times 10 \text{ mm}^2$ .

Appliquée au foie, elle permet déjà la mesure de la courbe de dispersion jusqu'à 400 Hz et, sous hypothèse d'un modèle de Voigt, de retrouver quantitativement son élasticité et sa viscosité.

Elle permet aussi de retrouver, pour la première fois *in vivo*, les propriétés viscoélastiques du tissu musculaire, à savoir une très forte anisotropie avec un milieu très dispersif transversalement aux fibres et non dispersif parallèlement à celles-ci. Par ailleurs, ce comportement est inchangé avec la contraction musculaire et seule l'élasticité augmente avec la force générée.

Au delà de ces premières illustrations *in vivo* des mesures de dispersion, cette technique permet des mesures plus complémentaires à la simple mesure d'élasticité par Supersonic Shear Imaging avec des possibilités nouvelles pour le diagnostic. Elle s'appuie pour cela sur des bases solides et connues de la physique des ondes mécaniques et de la rhéologie.



## Chapitre 5

# Imagerie rapide du muscle

Dans cette dernière partie, nous allons présenter une technique d'imagerie fonctionnelle du muscle qui utilise l'imagerie ultrarapide pour suivre et quantifier une contraction élémentaire. Cette technique qui repose sur le couplage entre imagerie ultrarapide et électrostimulation permet de suivre avec la résolution des ultrasons le déplacement du tissu musculaire qui se contracte. Comme la contraction musculaire est un phénomène très bref, l'imagerie ultrarapide permet de résoudre temporellement avec une résolution excellente un phénomène qui dure moins de 100 ms.

Dans un premier temps, les mécanismes responsables de la contraction musculaire et les techniques actuellement employées pour la quantifier<sup>[153]</sup> seront rappelés.

Puis nous présenterons la technique d'"écho-Mécanomyographie", basée sur l'échographie ultrarapide et sur le principe de la mécanomyographie. Les résultats obtenus sur la contraction musculaire de trois volontaires seront présentés.

Finalement, nous discuterons les résultats sous les angles de la physiologie du muscle, de la physique des ondes et de l'aspect clinique qui peut en découler.

---

voir Ackermann<sup>[153]</sup>, 2002

# A La contraction musculaire

## 1 Physiologie de la contraction

Le muscle squelettique chez les mammifères est un organe très complexe et hautement optimisé par 600 millions d'années d'évolution car son bon fonctionnement est vital dans la stratégie de survie de nombreuses espèces, que ce soit pour la fuite devant un prédateur ou pour la chasse.

Le muscle squelettique est constitué de fibres musculaires ou myocytes qui sont des cellules uniques de plusieurs centimètres de longueur et de quelques dizaines de micromètres de diamètre. Chacune de ces cellules est composée de nombreuses myofibrilles en parallèle. La fibre musculaire possède les propriétés d'excitabilité et de contractilité, c'est à dire qu'elle est sensible au passage du potentiel d'action et induit une réponse mécanique. Cette réponse mécanique se traduit par le raccourcissement des myofibrilles ce qui entraîne à son tour le raccourcissement du muscle<sup>[151] [154]</sup>.

Chaque myofibrille est constituée de plusieurs centaines de milliers de sarcomères en série. Les sarcomères forment les unités de base de la contraction, ce sont eux qui vont individuellement se raccourcir sous l'effet d'un mécanisme complexe au passage du potentiel d'action.

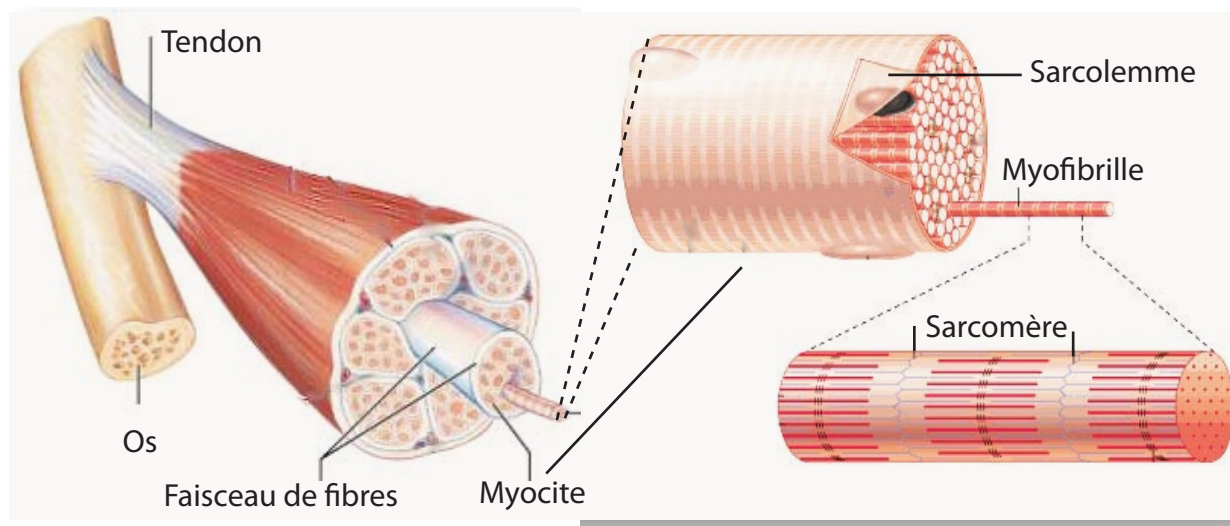


FIG. 5.1 – Source : ©Benjamin Cummings 2001 - Organisation d'une fibre musculaire.

Un muscle (a) est constitué de fibres musculaires ou myocytes (b). Chaque myocyte est constitué de nombreuses myofibrilles (c), elles mêmes constituées de plusieurs centaines de milliers de sarcomères en série.

### Excitabilité

Chaque fibre musculaire est contrôlée par un motoneurone unique. Un seul motoneurone peut, en revanche, contrôler plusieurs fibres musculaires simultanément. Pour le muscle oculaire, par exemple, chaque fibre est contrôlée par son propre motoneurone ce qui permet une grande précision. Pour un muscle comme le *biceps brachii*, un seul motoneurone contrôle un grand nombre de fibres musculaires (ou myocytes).

L'ensemble d'un motoneurone et des fibres musculaires associées s'appellent une unité motrice, c'est la plus petite unité de contraction pour le système nerveux.

Lorsqu'un potentiel d'action neuronal se propageant dans un motoneurone atteint la jonction neuromusculaire (ou plaque motrice), il y a libération d'acétylcholine dans la fente synaptique. Les récepteurs à l'acétylcholine présents sur le sarcolemme (la membrane de la fibre musculaire) sont ensuite activés simultanément pour toutes les fibres correspondantes à l'unité motrice. Il y a ensuite création d'un nouveau potentiel d'action musculaire directement dans la fibre musculaire (cf. figure 5.2).

C'est ce potentiel d'action musculaire, se propageant sur la membrane des fibres musculaires de l'unité motrice activée<sup>[155]</sup>, qui va déclencher la réponse mécanique des myofibrilles dans chaque fibre.

voir Sandow<sup>[151]</sup>, 1965

voir Sandow<sup>[154]</sup>, 1973

voir Farina et al.<sup>[155]</sup>, 2001

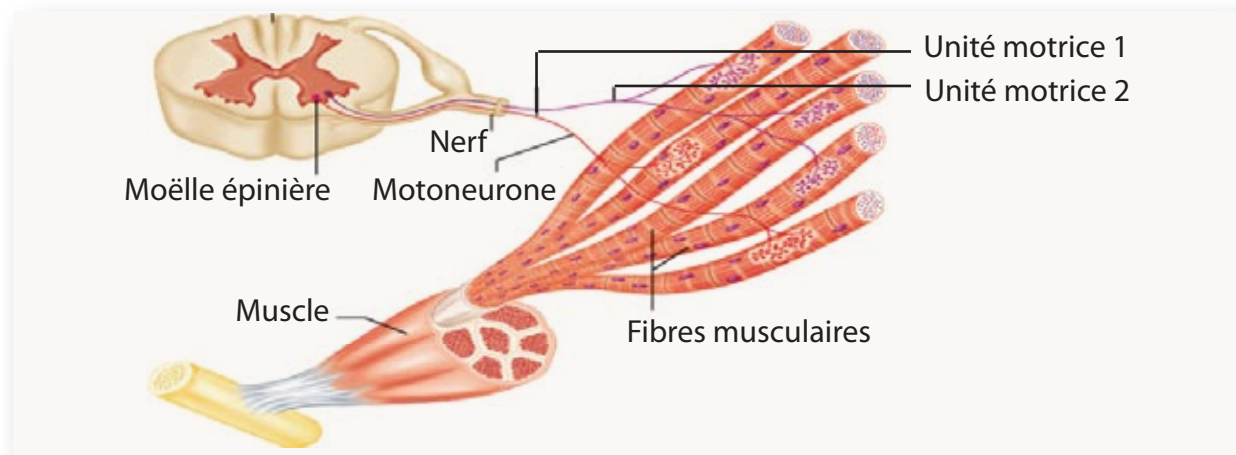


FIG. 5.2 – Source : ©Benjamin Cummings 2001 - L'unité motrice.

Une unité motrice est constituée du motoneurone et des fibres musculaire qui lui y sont associées. Le potentiel d'action, initié dans la moelle épinière, se propage sur le motoneurone puis est transmis chimiquement par l'intermédiaire de la jonction neuromusculaire vers les fibres musculaires.

Le potentiel d'action musculaire qui se propage le long des fibres musculaires est transmis transversalement aux myofibrilles, au coeur de la fibre musculaire, par l'intermédiaire des tubules T (T pour transverse à la fibre), sorte d'invagination du sarcolemme. Les tubules T ont donc la fonction de conduire le potentiel d'action qui se propage le long de la surface de la fibre, le sarcolemme, jusqu'aux myofibrilles.<sup>[153]</sup>

Il existe dans ces tubules T une structure appelée réticulum sarcoplasmique qui joue le rôle d'une pompe au calcium. Elle est constituée des citernes terminales qui permettent la libération du calcium au passage du potentiel d'action musculaire (par l'intermédiaire de récepteurs à la dihydropyridine côté tubule et de récepteurs à la ryanodine côté réticulum) et du réticulum sarcoplasmique longitudinal qui permet le pompage du calcium après sa libération. L'ensemble tubule T, réticulum sarcoplasmique longitudinal et citernes terminales qui permet la libération du calcium au passage du potentiel d'action musculaire s'appelle la triade (cf. figure 5.3).

### Contractilité

Le calcium libéré au niveau des myofibrilles va interagir avec les sarcomères et permettre la contraction. Chaque sarcomère est constitué de trois types de protéines qui ont chacune un rôle spécifique pour la structure, la contraction et la régulation de la contraction :

#### – Structure.

La structure est liée à la protéine titine qui est responsable de l'intégrité structurelle des sarcomères et de la tension passive (sans contraction). C'est en quelque sorte le squelette qui relie les deux parties du sarcomère entre elles.

#### – Contraction.

Les protéines responsables de la déformation mécanique impliquant la contraction sont l'actine et la myosine. La myosine, en présence d'énergie sous la forme d'ATP, va se plier. C'est donc elle qui constitue la source du mouvement mécanique en fonctionnant comme un levier sur l'actine. Structuellement, ce pliage ne peut avoir lieu que lorsque la myosine est déjà liée à l'actine car les sites enzymatiques de traitement de l'ATP en ADP ne sont accessibles qu'à ce moment là.

L'actine constitue ainsi tout d'abord le point d'encrage mécanique du levier myosine/actine en présence de calcium (voir la régulation ci-après). Mais elle a aussi un rôle chimique puisque c'est elle qui permet la libération de l'ADP des sites enzymatiques de la myosine et donc la possibilité pour de nouvelles molécules d'ATP de prendre leur place. Si il n'est pas inhibé, le processus continue de façon cyclique comme une crémaillère jusqu'au raccourcissement complet du sarcomère.

#### – Régulation.

Les protéines de troponine et de tropomyosine sont responsables de la régulation de la contraction. Elles constituent un inhibiteur naturel de la mise en place du pont actine-myosine. En présence de calcium qui se fixe sur la troponine, il y a levée d'inhibition et actine et myosine peuvent s'attacher. Le calcium agit donc comme l'élément déclencheur de la contraction.

Lorsqu'aucun potentiel d'action musculaire ne déclenche la libération de nouveaux ions calcium, ces derniers

sont peu à peu pompés hors des myofibrilles dans le réticulum sarcoplasmique longitudinal où ils seront disponibles pour une nouvelle contraction. Troponine et tropomyosine redeviennent alors actives et empêchent la formation des ponts actine-myosine, c'est la relaxation.

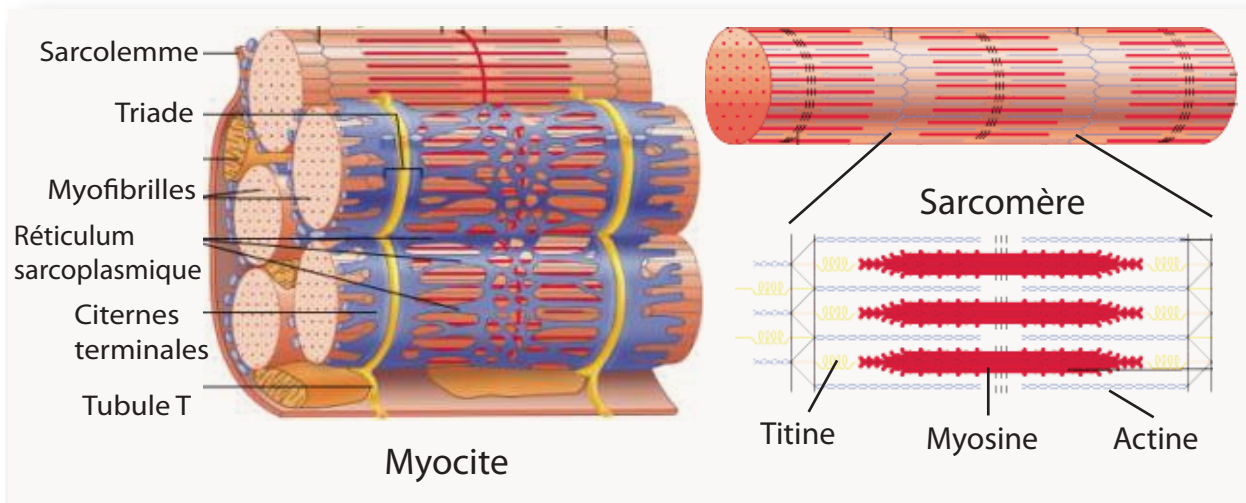


FIG. 5.3 – Source : ©Benjamin Cummings 2001 - Du myofibrille au sarcomère.

Le sarcomère, élément de base de la contraction, est constitué de filaments d'actine et de myosine qui pivotent et glissent les uns sur les autres et provoquent son raccourcissement. La contraction est déclenchée par l'entrée du potentiel d'action dans les tubules T jusqu'aux citernes terminales qui libèrent du calcium. Après la contraction, ce dernier est pompé peu à peu hors des myofibrilles vers le réticulum sarcoplasmique et il y a relaxation.

## 2 Propriétés de la contraction

### Types de fibres

Il existe différents types de fibres qui permettent de répondre à des fonctions différentes.

– *Les fibres rapides.*

Elles permettent de générer des mouvements rapides avec des forces importantes mais peu soutenues.

– *Les fibres lentes.*

Elles permettent de générer des forces plus importantes sur des durées plus longues mais elles réagissent plus lentement.

Chaque muscle contient des fibres rapides et des fibres lentes en proportion variée<sup>[156]</sup>.

Par exemple, les muscles des cordes vocales sont capables de générer des mouvements plus de 40 fois par seconde. On parle alors de muscle rapide.

Le *biceps brachii*, comme la plupart des muscles squelettiques, est un muscle lent, constitué principalement de fibres lentes mais puissantes et plus résistantes à la fatigue.

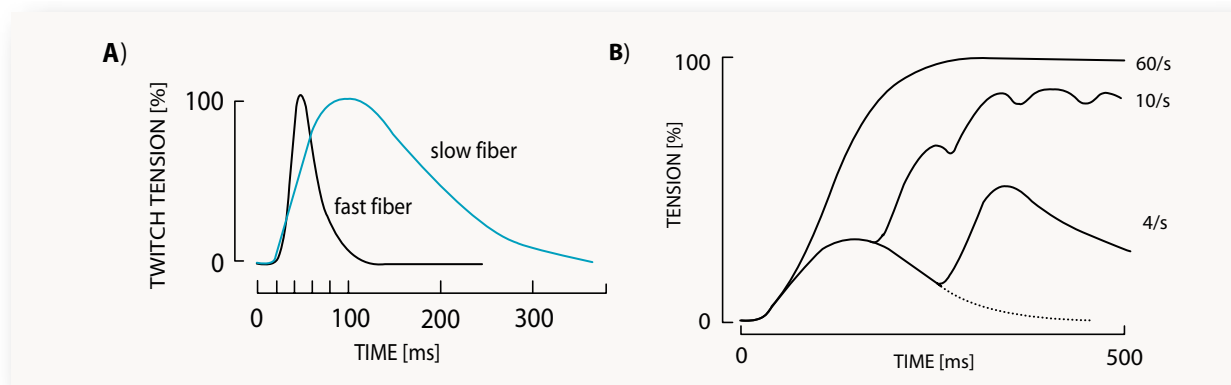


FIG. 5.4 – Source : Ackermann 2002<sup>[153]</sup> - Fibres et propriétés temporelles de la contraction.

A) Il existe des types de fibres rapides et lentes en fonction de la spécialisation des muscles. B) La sommation temporelle permet de moduler l'intensité de la contraction en jouant sur la fréquence des potentiels d'action.

### Gradation de la contraction

Par essence, la contraction d'un sarcomère est binaire. Le sarcomère est soit stimulé et se contracte soit il ne l'est pas et ne se contracte pas. Cependant il existe deux mécanismes permettant de moduler la contraction.

A l'échelle du muscle, plus le nombre de fibres activées en parallèle est important et plus la contraction sera forte par sommation des forces de chaque fibres. Comme l'unité fondamentale de la contraction, vu du système nerveux, est l'unité motrice, le nombre des unités motrices actives est un paramètre permettant de moduler la contraction. On parle alors de recrutement musculaire ou sommation spatiale lorsque l'on joue sur le nombre d'unités motrices activées pour modifier la force totale.

Le passage d'un potentiel d'action musculaire dure quelques dizaines de millisecondes et entraîne une réponse mécanique de plusieurs centaines de millisecondes. Ainsi la relaxation est bien plus lente que le potentiel d'action et si on répète plusieurs fois le potentiel d'action musculaire avant la fin de la relaxation, on empêche le pompage du calcium. Actine et myosine continuent alors de glisser jusqu'au raccourcissement complet du sarcomère.

Au final on peut ainsi, en changeant la fréquence des potentiels d'action, moduler la contraction, on parle alors de sommation temporelle. Lorsque la fréquence est suffisamment élevée, les sarcomères restent dans la position contractée sans relaxation, c'est la téτανisation visible sur la figure 5.4.

## B Méthode

Après avoir rappelé les bases physiologiques de la contraction musculaire, nous allons voir comment l'imagerie rapide par échographie permet de visualiser et de quantifier la plupart des effets liés à la contraction. L'imagerie rapide peut alors être utilisée comme imagerie fonctionnelle de la contraction musculaire.

### 1 Etat de l'art

La myologie, ou étude du muscle, trouve ses applications tant pour l'étude fondamentale de la physiologie du muscle que pour l'étude et le diagnostic ou le suivi des maladies neuromusculaires<sup>[157]</sup> ou la médecine du sport. Depuis les 50 dernières années, de nouvelles techniques sont apparues permettant d'étudier le comportement du muscle. Elles permettent de caractériser les paramètres de la contraction ou de l'excitation du muscle.

#### Electromyographie

L'électromyographie est une technique qui permet d'enregistrer l'activité électrique naturelle du muscle. Cette activité électrique provient des potentiels d'action qui se propagent le long des fibres musculaires<sup>[158]</sup>. Généralement, l'appareil d'électromyographie acquiert les données à plusieurs kilohertz étant donné qu'un potentiel d'action dure quelques millisecondes seulement. Les signaux électriques sont ensuite traités et l'énergie du signal (RMS) est affichée à l'opérateur.

L'électromyographie existe sous trois formes :

– *l'électromyographie de surface.*

A l'aide d'électrodes de surface, posées sur la peau, on enregistre le signal électrique provenant du muscle. Comme on enregistre depuis la surface, on obtient une moyenne globale des potentiels d'action qui dépend aussi de l'impédance des couches de tissu superficielles.

– *l'électromyographie par aiguille.*

Le signal est enregistré *in situ* à l'aide d'une électrode aiguille, la mesure est donc localisée et plus sensible mais c'est un examen invasif qui peut-être douloureux.

– *l'électromyographie par réseau d'électrodes.*

Un réseau d'électrodes de surface est posé sur la peau et toutes les voies sont enregistrées simultanément. Des algorithmes de traitement du signal sophistiqués permettent ensuite de déconvoluer le signal pour retrouver seulement le potentiel d'action correspondant à une seule unité motrice. On peut aussi corrélérer ces signaux pour estimer la vitesse de propagation des potentiels d'action le long des fibres, vitesse appelée Muscle Fiber Conduction Velocity<sup>[159]</sup>.

L'électromyographie est utilisée en clinique pour déceler des maladies neuromusculaires et surtout orienter les tests génétiques prioritairement. En particulier la forme, la taille, la présence au repos et la fréquence des potentiels d'action sont autant de critères permettant de faire avancer le diagnostic des myopathies ou des neuropathies. Cette interprétation peut s'avérer néanmoins très complexe à réaliser<sup>[158]</sup>.

Un dispositif d'électrostimulation peut aussi être employé en complément, généralement pour mesurer la vitesse de conduction des nerfs, en chronométrant le passage du potentiel d'action le long d'un nerf entre deux points<sup>[160]</sup>.

#### Mécanomyographie

La mécanomyographie<sup>[161]</sup><sup>[162]</sup> ou accéléromyographie<sup>[163]</sup> repose sur l'enregistrement de la réponse mécanique de la contraction musculaire. Cette réponse mécanique est mesurée par un ou plusieurs accéléromètres fixés sur la peau. Comme l'électromyographie, la mécanomyographie enregistre un signal global depuis la surface du muscle mais avec une très bonne résolution temporelle.

---

voir Segal <sup>[157]</sup>, 2007

voir Aminoff <sup>[158]</sup>, 1978

voir Farina et al. <sup>[159]</sup>, 2004

voir AAEM <sup>[160]</sup>, 1999

voir Orizio <sup>[161]</sup>, 1993

voir Yoshitake et al. <sup>[162]</sup>, 2002

voir Viby-Mobensen et al. <sup>[163]</sup>, 1988

En fonction des applications, l'accéléromètre est placée sur la peau ou à l'extrémité d'un doigt. La loi d'accélération permet de remonter facilement à la loi de vitesse ou à la force générée.

A l'heure actuelle, il existe deux applications principales à la mécanomyographie :

- le contrôle des anesthésies<sup>[164] [165]</sup>.

Couplée à l'électrostimulation, c'est le "gold standard" du suivi des anesthésies par blocage neuromusculaire. Pour cela, on applique un protocole spécifique d'électrostimulation appelé Train-of-four et qui permet de s'assurer que la jonction neuromusculaire est bien inactive.

- l'étude de la physiologie.

Sa facilité d'utilisation en fait une solution pratique et fiable pour l'étude plus fondamentale de la physiologie de la contraction musculaire et de l'influence des traitements ou substances sur le muscle.

### De l'imagerie anatomique à l'imagerie fonctionnelle

Les deux techniques précédentes permettent de résoudre avec une excellente précision temporelle le phénomène transitoire qu'est la contraction, en revanche elles ne permettent pas de donner des images du muscle.

Naturellement, les techniques d'imageries conventionnelles comme l'IRM<sup>[166]</sup> ou l'échographie<sup>[167]</sup> sont aussi utilisées pour donner des informations anatomiques sur le muscle.

En imagerie fonctionnelle, la spectroscopie<sup>[168]</sup> ou l'élastographie par IRM<sup>[47]</sup> ont été appliquées au muscle mais leur coût reste prohibitif pour sortir véritablement des laboratoires de recherche.

A l'instar de la mécanomyographie, ces techniques ont cherché à mesurer la réponse mécanique du muscle lors d'une contraction musculaire. Ainsi le cine phase MRI<sup>[169]</sup> ou l'échographie Doppler<sup>[170]</sup> permettent de mesurer la vitesse du tissu musculaire *in situ* et *in vivo* lors d'une contraction musculaire.

Le cine phase MRI<sup>[169]</sup>, technique permettant d'encoder le mouvement du tissu, a l'avantage de donner un champ de déplacement complètement tridimensionnel mais reste difficile à mettre en place par son coût et des temps d'acquisition important. Cette technique est idéale pour étudier le mouvement complexe d'un muscle par rapport à un autre ainsi que sa déformation mais ne permet pas de rendre compte de la dynamique temporelle de la contraction, la cadence d'imagerie étant de quelques dizaines d'images par seconde tout au plus.

L'imagerie Doppler<sup>[170]</sup>, plus répandue, à aussi montrer sa capacité à enregistrer la réponse mécanique du muscle, en particulier lors de tétanisation du muscle. Elle ne dépasse cependant pas les 50 Hz et ne permet pas de mesurer la vitesse du tissu dans l'ensemble du plan d'imagerie. Cette fréquence d'acquisition permet de mesurer une secousse musculaire unique mais reste très bruitée. Les caractéristiques temporelles ne peuvent alors pas être extraites en pratique à partir de l'imagerie Doppler conventionnelle.

L'imagerie ultrarapide, rendue possible par les nouvelles caractéristiques électroniques des échographes, constitue une évolution de l'imagerie Doppler avec des cadences plus élevées et des mesures de vitesse dans l'ensemble du plan d'imagerie.

En 2004, Witte & al.<sup>[171]</sup> ont proposé l'utilisation d'un transducteur unique pour mesurer le déplacement du tissu en profondeur lié à une contraction musculaire. Une première expérience *ex vivo* démontre la possibilité de mesurer la contraction musculaire transitoire au sein du tissu par cette méthode avec une résolution temporelle équivalente à la mécanomyographie.

En 2006, une nouvelle étude<sup>[172]</sup> montre la possibilité de visualiser une contraction *in vivo* sur le flexor digitorum superficialis à près de 320 images par seconde grâce à un échographe Philips iU22. La contraction musculaire est déclenchée par une électrostimulation d'amplitude assez forte pour étudier le rôle de la fatigue.

Toujours en 2006, nous proposons simultanément l'utilisation de notre échographe ultrarapide et de l'électrostimulation pour l'étude de la contraction musculaire *in vivo* sur le *biceps brachii* d'un volontaire sain<sup>[90]</sup>, suivi,

---

voir Hemmerling<sup>[164]</sup>, 2004  
 voir Hemmerling<sup>[165]</sup>, 2004  
 voir Patten et al.<sup>[166]</sup>, 2003  
 voir Pillen et al.<sup>[167]</sup>, 2006  
 voir Taylor et al.<sup>[168]</sup>, 1992  
 voir Dresner et al.<sup>[47]</sup>, 2001  
 voir Pappas et al.<sup>[169]</sup>, 2002  
 voir Grubb et al.<sup>[170]</sup>, 1995  
 voir Witte et al.<sup>[171]</sup>, 2004  
 voir Witte et al.<sup>[172]</sup>, 2006  
 voir Deffieux et al.<sup>[90]</sup>, 2006

en 2008, par une étude plus complète.

Nous avons appelé cette technique d'électrostimulation associée, à l'imagerie ultrarapide, l'écho-Mécanomyographie (eMMG) pour illustrer son lien entre mécanomyographie, car elle mesure la réponse mécanique du muscle, et l'échographie qui est à la base de ces mesures *in situ*.

## 2 écho-Mécanomyographie

La technique d'écho-Mécanomyographie telle que nous l'avons proposée, repose sur le couplage entre l'échographie ultrarapide et l'électrostimulation.

L'échographie ultrarapide permet d'imager la réponse mécanique du muscle avec à la fois une excellente résolution spatiale et temporelle.

L'électrostimulation permet de synchroniser la contraction musculaire, qui dure moins de 100 ms, avec l'échographe ultrarapide. De plus, elle permet de faire des mesures de reproductibilité voire de stroboscooper l'acquisition pour réaliser des scans tridimensionnels.

### Imagerie ultrarapide

L'observation de la contraction musculaire élémentaire *in vivo* impose principalement trois conditions :

- Une résolution sub millimétrique d'imagerie pour imager complètement et avec une qualité suffisante les structures du muscle et permettre la localisation du faisceau de fibres excité. Cette condition est remplie par l'ensemble des échographes.
- Une cadence d'imagerie élevée pour suivre les mouvements liés à la contraction sur des laps de temps très courts (une centaine de millisecondes). Cela se traduit par des cadences d'imagerie au moins supérieures à 200 Hz si on désire obtenir 20 échantillons pour décrire le phénomène. Même si le critère de Shannon est respecté à partir de 50 Hz seulement, l'imagerie ultrarapide à des fréquences plus élevées permet, par filtrage passe-bas, d'augmenter le signal sur bruit, paramètre essentiel pour des contractions musculaires de faible intensité. Ainsi, l'imagerie Doppler, bien qu'ayant la fréquence d'acquisition théoriquement nécessaire, ne permet pas de visualiser avec précision le profil temporel de la contraction, les courbes sont alors bruitées pour cette application.

Nous avons vu en 2.C.1, que la solution du filtrage passe-bas reste cependant moins optimale que l'utilisation de l'imagerie compound avec laquelle la qualité de l'acquisition serait grandement augmentée. Cette opération n'a pas pu être encore réalisée ici pour cause de mémoire insuffisante (600 images par acquisition) mais devrait bientôt être réalisable ce qui devrait permettre une imagerie rapide à 300 images par seconde de très haute qualité.

Surtout, l'observation de phénomènes plus rapides comme la propagation de la contraction le long de la fibre musculaire nécessite des fréquences élevées car elle doit se faire à des vitesses proches de la vitesse de conduction du potentiel d'action sur la fibre, c'est-à-dire environ 4 m/s<sup>[159]</sup>. Si on considère une distance de propagation de 2 cm, cela se traduit par un décalage temporel du signal d'environ 5 ms d'un bout à l'autre. Ce décalage peut-être observé à 2000 Hz par un décalage de 10 points sur le signal.

Pour les acquisitions, nous avons utilisé l'échographe prototype V1 (cf. figure 2.28) avec la sonde L7-4 (128 éléments 5 Mhz), matériel utilisé précédemment dans l'étude sur la Shear Wave Spectroscopy.

Comme pour la technique de Supersonic Shear Imaging, l'imagerie ultrarapide repose sur l'acquisition des signaux ultrasonores bruts qui sont ensuite beamformés et corrélés par IQ en post traitement (cf. 2.A.2). On obtient ainsi un film de déplacement que l'on exprime en champ de vitesse pour s'affranchir de la cadence d'imagerie sur l'amplitude.

Comme l'estimation de mouvement est calculée par mesure du déphasage des signaux ultrasonores, on ne peut estimer que les mouvements parallèles à l'axe des ultrasons et donc perpendiculaire aux fibres musculaires dans notre cas.

Or la contraction consiste en un raccourcissement des sarcomères qui, au final, raccourcit la fibre musculaire. Ce mouvement est ainsi parallèle aux fibres, perpendiculaire à l'axe ultrasonore et donc invisible pour nous. Heureusement, le tissu musculaire se comporte comme un milieu quasi incompressible au coefficient de poisson



proche de 0.5 et le raccourcissement du tissu selon l'axe des fibres se traduit par un élargissement radial que l'on peut ainsi mesurer. C'est d'ailleurs ce que l'on peut observer, à plus grande échelle, lorsque l'on contracte son biceps : le muscle se raccourcit axialement mais gonfle radialement.

Comme l'explique Fung<sup>[173]</sup>, sous hypothèse d'incompressibilité et en géométrie cylindrique, le rapport entre le déplacement radial et longitudinal s'écrit :

$$d_{radial} \propto \frac{1}{\sqrt{d_{longitudinal}}} \quad (5.1)$$

Ainsi, l'observation des déplacements transverses nous permet d'estimer simplement les déplacements le long des fibres (cf. figure 5.5). Or ceux-ci sont directement liés au raccourcissement des sarcomères qui les constituent.

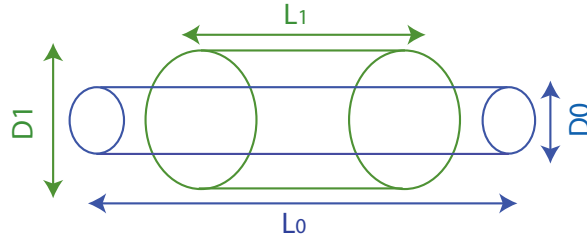


FIG. 5.5 – Rapport entre longueur et diamètre pour un cylindre incompressible déformable.

La conservation du volume implique que le raccourcissement  $d_{longitudinal} = L_1 - L_0$  et l'accroissement du diamètre  $d_{radial} = D_1 - D_0$  sont reliés. C'est ce qui nous permet de faire le lien entre le déplacement radial observé et le raccourcissement longitudinal des sarcomères.

### Electrostimulation

L'électrostimulation repose sur un générateur programmable (Agilent, 33220A, Palo Alto, Ca, USA) connecté par une interface GPIB et piloté par ordinateur, d'un amplificateur biomédical (Bruël & Kjaër, type 2718, Naerum, Denmark), d'un oscilloscope de contrôle (Tektronics, Dyresburg, Tn, USA) et d'une paire d'électrodes de surface non invasives et spécialement conçues pour le *biceps brachii* (cf. figure 5.6)

Le signal électrique d'électrostimulation est défini comme un pulse de 1 ms dont l'amplitude est variable. Une résistance placée en série avec les électrodes permet, par l'intermédiaire de l'oscilloscope, de mesurer l'intensité délivrée. Comme la contraction dépend avant tout de l'intensité du courant, il est important de pouvoir la mesurer sachant que l'impédance de la peau et du muscle peuvent varier de façon significative en fonction des conditions. Une petite étude tension-intensité montre que sans déplacer les électrodes, on retrouve aisément la loi de Ohm ce qui montre que l'impédance reste quasi constante une fois les électrodes positionnées. On pourra ainsi, pour une acquisition où les électrodes ne sont pas déplacées et le coude est resté fixe pour ne pas modifier l'impédance des couches plus profondes du tissu, parler indifféremment de tension ou d'intensité pour l'électrostimulation.

---

voir cheng Fung<sup>[173]</sup>, 1993

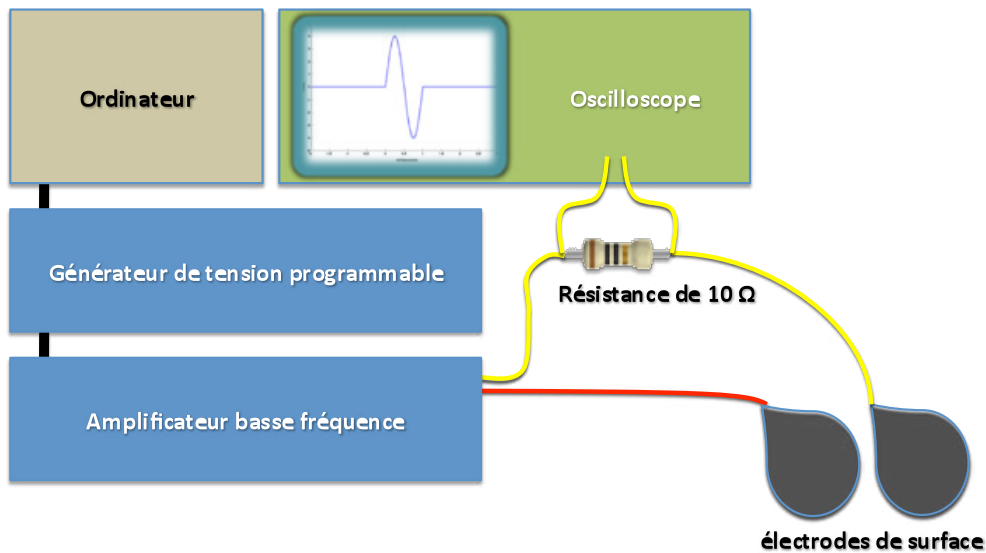


FIG. 5.6 – Schéma du dispositif d'électrostimulation neuromusculaire.

L'ordinateur déclenche l'électrostimulation par l'intermédiaire du générateur programmable, le signal est alors amplifié et envoyé aux électrodes. L'intensité est mesurée par la résistance en série et l'oscilloscope.

Les électrodes sont placées au début de l'expérience sur la surface du *biceps brachii* au niveau du point moteur situé à peu près au milieu du muscle. Le point moteur est le point d'insertion du nerf musculocutané qui plonge de la surface aux profondeurs du muscle. Il correspond au point d'excitabilité maximale qui donne la contraction la plus forte pour une électrostimulation donnée.

En réalité, lorsque l'on place l'électrode sur le point moteur, on crée une dépolarisation qui induit un potentiel d'action directement dans le nerf. Ce potentiel d'action se propage alors depuis son point d'initiation dans le nerf jusqu'à la jonction neuromusculaire<sup>[159]</sup> où il est transmis chimiquement à la fibre musculaire. On parle alors d'électrostimulation neuromusculaire de surface (sNMES).

Plus la dépolarisation est forte et plus le nombre d'unités motrices activées est important et la contraction amplifiée par sommation spatiale.

Plus la fréquence de stimulation est grande, plus la contraction augmente jusqu'à la téτανisation complète du muscle par sommation temporelle.

Nous essaierons dans un premier temps de limiter les effets de sommations pour ne s'intéresser qu'au comportement élémentaire de la contraction musculaire, on parle alors de secousse musculaire élémentaire (en anglais "single twitch"). Pour cela on utilise un stimulus électrique unique dont on règle l'amplitude au plus bas. Pour la calibration, on commence par une stimulation assez forte et on descend l'amplitude progressivement en stoppant juste avant que la contraction induite ne soit plus ressentie par le sujet. Cela permet de conserver une électrostimulation la plus faible possible et proche de la secousse musculaire unique.

Au cours de cette étude, on a fait néanmoins varier l'amplitude et la fréquence de répétition des stimuli électriques afin d'analyser la réponse du muscle à ces différents types d'excitation.

Si l'électrostimulation permet de répéter aisément une mesure dans de bonnes conditions et donc d'assurer une bonne répétabilité, elle dépend néanmoins intrinsèquement énormément de la position des électrodes et du bras. Il est plus difficile de parler de reproductibilité lorsque les électrodes sont déplacées, que l'impédance de la peau est modifiée ou que le muscle a changé de position<sup>[174]</sup>. Si l'amplitude et la position de la contraction peuvent varier grandement à cause de ces paramètres, les constantes de temps observées, elles, restent indépendantes. Ce sont donc des paramètres fiables et extrêmement intéressants pour caractériser la contraction.

En résumé, voici les différentes techniques développées pour l'étude de la contraction musculaire ainsi que le type de contraction et de réponse ciblés.

	Contraction	Réponse
Electromyographie de surface	volontaire transitoire	électrique globale transitoire
Electromyographie par aiguilles	volontaire transitoire	électrique locale transitoire
Mécanomyographie	électrostimulée transitoire	mécanique globale transitoire
<b>écho Mécanomyographie</b>	électrostimulée transitoire localisée	mécanique locale transitoire
CinePhase MRI	volontaire stroboscopée générale	mécanique locale lente
Doppler	volontaire stroboscopée générale	mécanique locale lente
Echographie	volontaire transitoire générale	mécanique locale lente
<b>Elastographie</b> (SSI, MRE ...)	volontaire statique générale	viscoélastique

La technique d'écho Mécanomyographie s'intéresse à des contractions transitoires et localisées en imagant la réponse mécanique de façon transitoire et localisée. Cela permet donc de s'intéresser à la brique de base de la contraction musculaire au plus près de la secousse musculaire élémentaire en évitant les phénomènes de sommations spatiale et temporelle.

### 3 Protocole

#### Description

Le protocole expérimental s'appuie sur l'électrostimulation et l'imagerie ultrarapide.

L'échographie ultrarapide V1 est connecté au générateur de tension de telle sorte que le déclenchement de la séquence d'imagerie ultrarapide déclenche aussi automatiquement l'électrostimulation par l'intermédiaire d'un signal de trig TTL.

Pour ces premiers tests, trois volontaires sains ont été mis à contribution. Cela permet ainsi d'estimer la reproductibilité et la portabilité de la technique.

Une fois le volontaire installé, les électrodes sont positionnées au niveau du point moteur pour la cathode et près du coude pour l'anode. Les paramètres d'électrostimulation sont ceux décrits précédemment, à savoir un pulse unique de 1 ms dont on baisse progressivement l'amplitude jusqu'à ce que la stimulation soit à peine décelable.

Le bras repose simplement sur une table, les coude est plié à 90°, l'avant bras gardé vertical et la main reste en supination. La barrette est posée sur le biceps transversalement aux fibres (et donc à l'os) (cf. figure 5.7). Ce plan d'imagerie permet de s'assurer que le faisceau se contractant est toujours visible quelque soit sa position. Ce dernier ayant une forme cylindrique qui suit les fibres musculaires, on s'attend en effet à le voir en coupe, apparaissant comme un disque dans l'image.

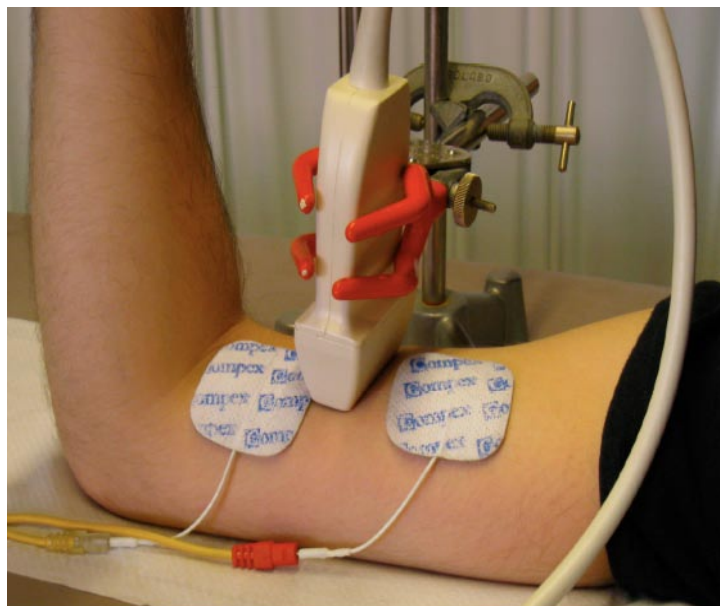


FIG. 5.7 – Positionnement de la sonde et des électrodes.

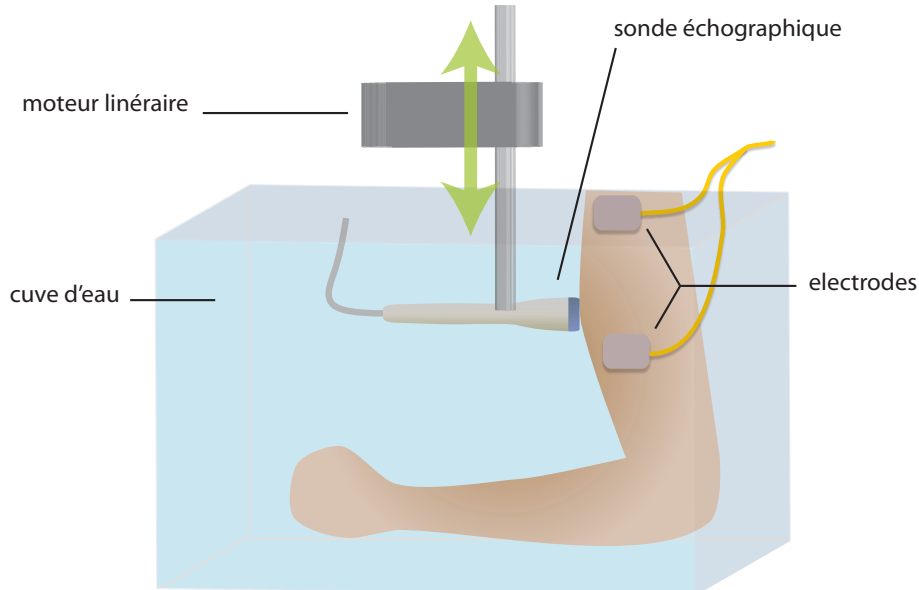
La sonde est positionnée dans le plan radial. On utilise en plus une couche de gel pour éviter la compression du muscle par la sonde lors de la contraction. Une des électrodes est placée sur le point moteur et l'autre près du coude.

### Acquisition 3D

Une extension pour un scan tridimensionnel à été réalisée pour tenter d'imager la contraction en trois dimensions et au fil du temps.

Pour cela, le bras est plongé dans une cuve remplie d'eau (bras horizontal touchant le fond et avant bras vertical). La barrette est fixée à un moteur linéaire (Micos, SMC Pollux, Fribourg, Allemagne) qui est piloté par ordinateur (cf. figure 5.8). L'acquisition de plusieurs plans de coupe par répétition de l'électrostimulation et de l'acquisition est alors rendue possible de façon automatique. L'étude de répétabilité autorise une acquisition stroboscopée pour reconstruire plan par plan le volume du muscle. Il est ensuite possible de visualiser le champ de vitesse des tissus se contractant dans n'importe quel plan au cours du temps.

Cette expérience a pour but de s'affranchir de la position du faisceau de fibres se contractant et de permettre une étude plus approfondie de la contraction sans possibilité d'artefacts liés à des mouvements hors plan, lorsque le faisceau n'est pas strictement parallèle au plan d'imagerie. Etant donné le temps d'acquisition nécessaire, la complexité et l'inconfort de cette expérience, seules quelques acquisitions furent réalisées pour aller un peu plus loin dans la compréhension du phénomène observé. Pour le reste du temps, nous avons travaillé en deux dimensions en posant simplement la sonde échographique sur le bras.



**FIG. 5.8 – Dispositif pour l'acquisition 3D.**

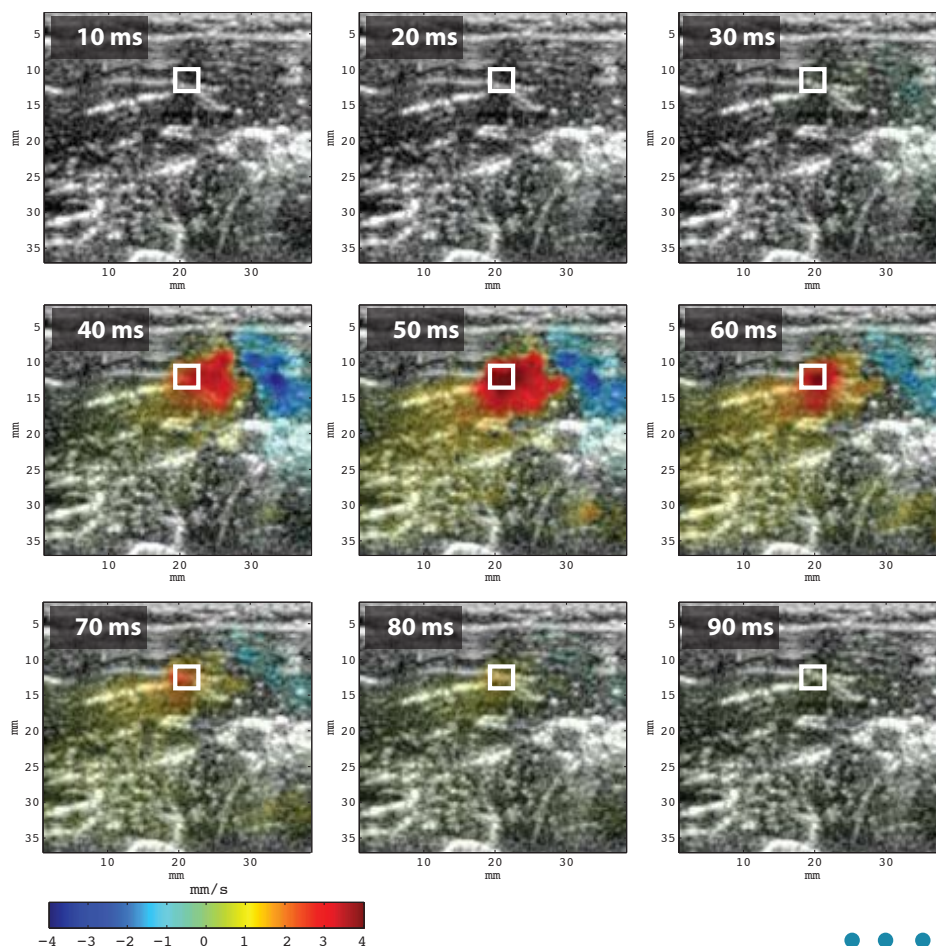
La sonde est translatée verticalement par un moteur linéaire dans une cuve remplie d'eau. A chaque position, une nouvelle électrostimulation et acquisition est lancée par l'ordinateur.

## C Resultats In Vivo

### 1 Expérience initiale

#### Signal eMMG

Lorsqu'on utilise une seule électrostimulation et qu'on image la réponse mécanique du muscle à 200 images par seconde, on observe les images de la figure 5.9. Sur ces images, on distingue nettement la zone activée, celle-ci est tout d'abord rouge (le tissu s'éloigne de la barrette) puis bleu (le tissu s'en rapproche), cette alternance est caractéristique du cycle contraction/relaxation du faisceau de fibres.





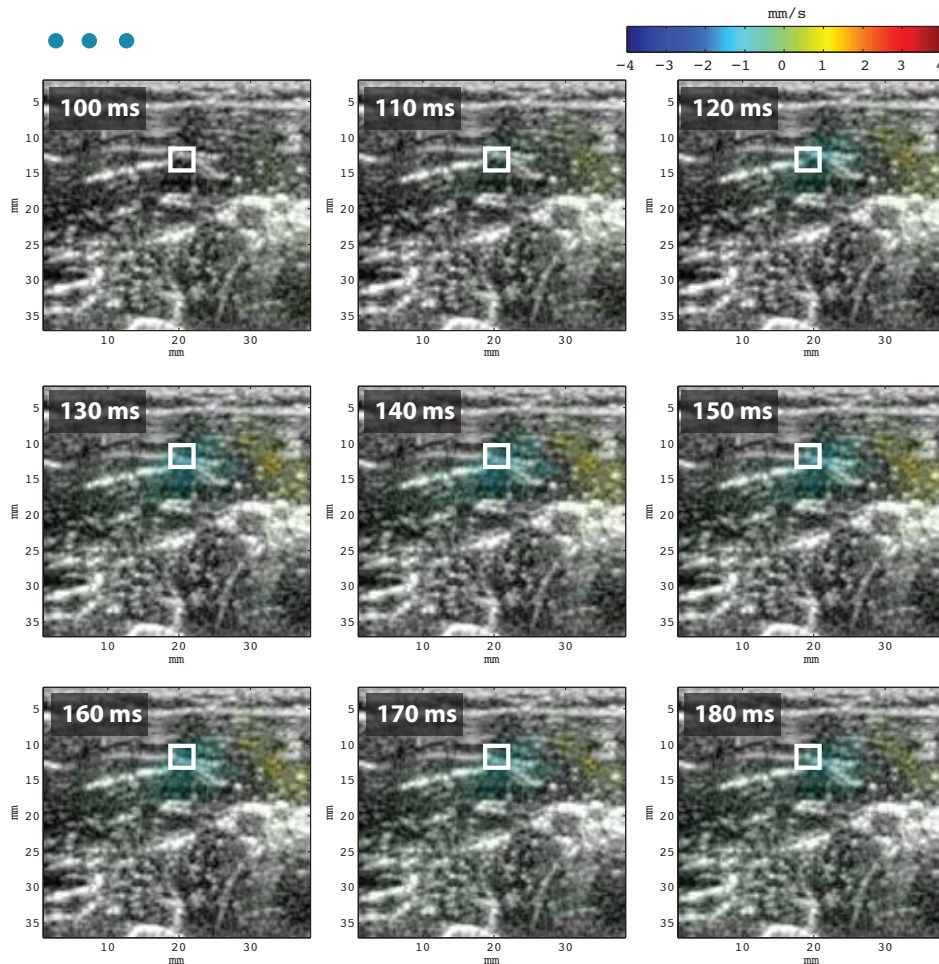


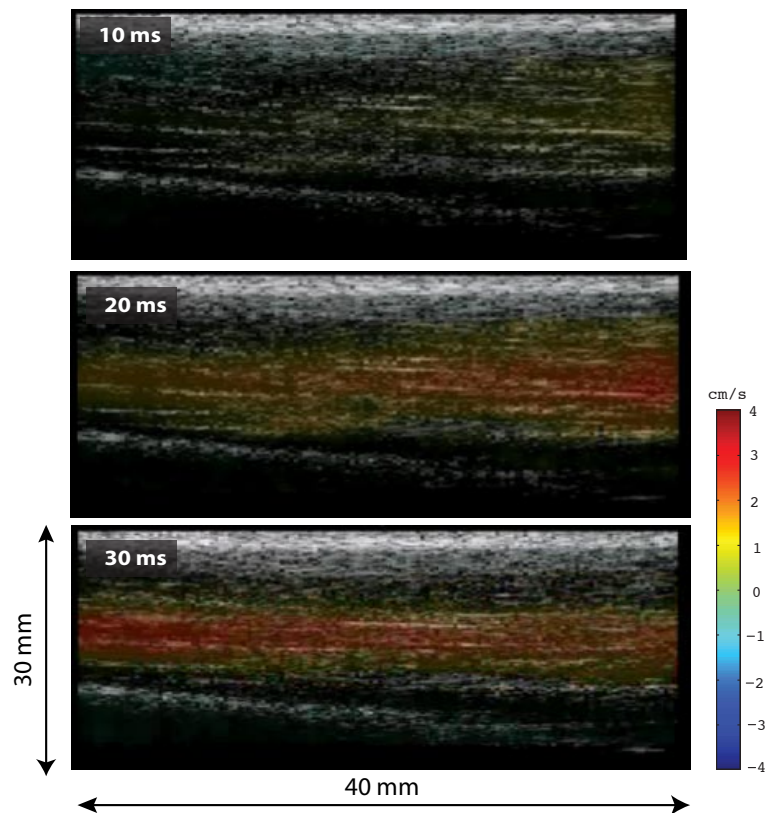
FIG. 5.9 – Film ultrarapide de la contraction musculaire.

La contraction est assez localisée et dure quelques dizaines de millisecondes. Après cela, on voit apparaître la relaxation du tissu vers sa position initiale. L'image en niveau de gris correspond à l'image échographique conventionnelle (Bmode) tandis que la couleur correspond à la vitesse particulière en mm/s.

Plus l'excitation est faible et plus cette zone est réduite ce qui permet d'éviter les effets de sommation spatiale et d'avoir un profil temporel proche de celui de la secousse musculaire élémentaire. Ici nous avons choisi une zone de  $3 \times 3 \text{ mm}^2$ . La valeur, à chaque temps, est choisie comme la moyenne du champ de vitesse dans la zone d'intérêt. Cela permet alors de construire ainsi le profil de contraction ou signal eMMG.

Pour illustration, une acquisition le long des fibres musculaires est présentée (cf. figure 5.10), si on peut voir que le mouvement reste localisé au centre de l'image, une telle acquisition reste néanmoins difficile à interpréter car le plan d'imagerie de la sonde échographique n'est jamais exactement parallèle au faisceau de fibre contracté. Ainsi on utilise désormais exclusivement des acquisitions dans le plan perpendiculaire aux fibres.

Sur ces images, on voit une sorte de propagation de la contraction de la droite vers la gauche de l'image, c'est à partir de cette intuition que l'acquisition tridimensionnelle a été mise au point afin d'étudier ce phénomène directement le long du faisceau de fibres en trois dimensions.



**FIG. 5.10 – Film ultrarapide de la contraction musculaire le long des fibres.**

On peut observer que la zone de contraction reste au milieu de l'image. Le déplacement semble se propager depuis la droite vers la gauche de l'image. Afin de s'affranchir des artefacts liés à une acquisition hors plan du faisceau contracté, les prochaines acquisitions sont toutes réalisées dans le plan perpendiculaire au faisceau de fibre (en coupe).

### Répétabilité

Afin de vérifier la répétabilité d'une telle mesure, l'acquisition et l'électrostimulation ont été répétées 30 fois sans bouger ni les électrodes ni la sonde échographique et en conservant l'électrostimulation à la même amplitude (9V - 11mA). L'acquisition est réalisée à 500 Hz puis filtrée passe-bas à 100 Hz afin d'améliorer le rapport signal sur bruit.

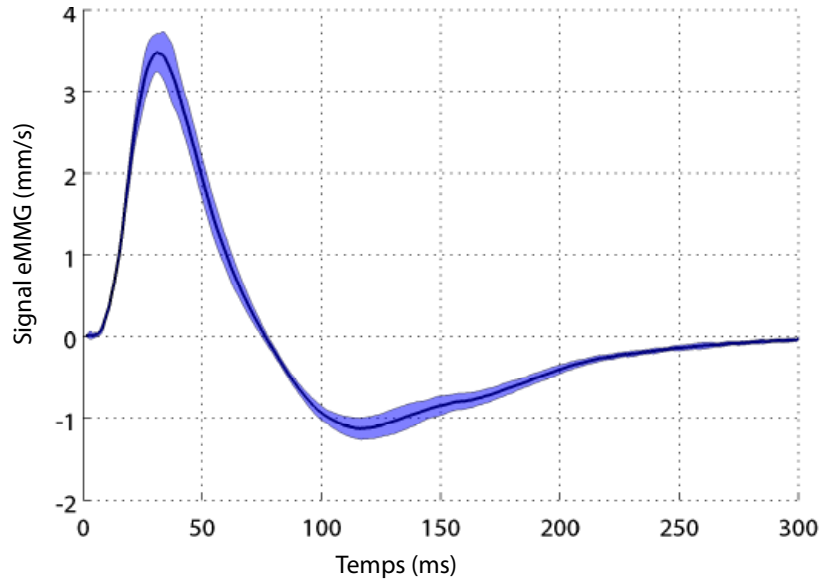


FIG. 5.11 – Signal eMMG ou profil de contraction et répétabilité.

Le profil de contraction dans une zone d'intérêt de  $3 \times 3 \text{ mm}^2$  fait bien apparaître une zone positive correspondant à la contraction et une zone négative correspondant à la relaxation. Les barres d'erreur sont représentées en enveloppe pour 30 acquisitions. La marge d'erreur est autour de 10%.

On peut voir sur la figure 5.11, que le profil temporel fait bien apparaître une première partie où la vitesse est positive (le tissu se rapproche de la barrette) qui correspond à la contraction et une seconde partie où la vitesse est négative (le tissu revient à sa position initiale) qui correspond à la relaxation.

Le maximum est de  $2.9 \pm 0.2 \text{ mm/s}$  (erreur relative de 6%) et le minimum de  $-0.9 \pm 0.1 \text{ mm/s}$  (erreur relative de 11%). L'erreur est relativement faible si on tient compte du caractère *in vivo* de la mesure qui intervient pour l'électrostimulation, pour la contraction elle-même et pour l'imagerie ultrarapide *in vivo*.

Si la répétabilité est satisfaisante, on s'attend à ce que la reproductibilité soit beaucoup moins bonne, compte tenu de la très grande sensibilité au placement des électrodes de l'électrostimulation tant pour l'amplitude que pour la zone activée.

## 2 Dynamique temporelle

On voit apparaître sur les profils de contraction une partie positive et une partie négative, c'est la contraction et la relaxation du tissu. Pour définir ces durées plus précisément, on peut définir des points caractéristiques de la courbe qui permettront ensuite de calculer les temps de contraction et de relaxation.

### Définition des points caractéristiques

On définit 5 points caractéristiques sur le profil de contraction  $V(t)$  (cf. figure 5.12) :

- le début  $T_d$
- le maximum  $T_M$
- le passage par zéro  $T_z$
- le minimum  $T_m$
- le demi minimum  $T_{m/2}$



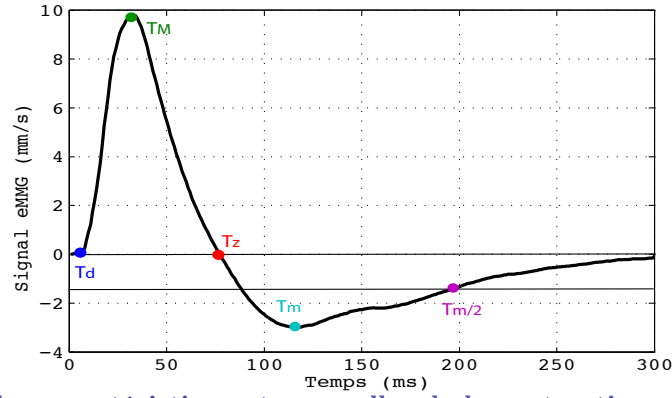


FIG. 5.12 – Définition des caractéristiques temporelles de la contraction.

On définit 5 points sur la courbe du signal eMMG qui permettent ensuite d'évaluer la dynamique temporelle de la contraction.

Ces points sont extraits automatiquement du signal eMMG par une procédure très simple dans l'ordre suivant :

- $T_M = \max_t(V(t))$
- $T_m = \min_t(V(t))$
- $T_d = \min_{t < M}(|V(t) - s|^2)$  (où  $s$  est un seuil qui dépend du signal sur bruit)
- $T_z = \min_{M < t < m}(|V(t)|^2)$
- $T_{m/2} = \min_{t > m}(|V(t) - \frac{V(m)}{2}|^2)$

On déduit ensuite très simplement les valeurs des temps de contraction et de demie-relaxation qui nous intéressent en identifiant la partie positive et la partie négative de la courbe :

- $T_{contraction} = T_z - T_d$
- $T_{1/2 relaxation} = T_{m/2} - T_z$

Sur le volontaire 2, on peut ainsi extraire les valeurs suivantes, pour 30 acquisitions successives :

	$T_d$	$T_M$	$T_z$	$T_m$	$T_{m/2}$	$T_{contraction}$	$T_{1/2 relaxation}$
<b>moyenne (ms)</b>	7.1	30.4	77.2	115.4	182.3	<b>70.1</b>	<b>105.2</b>
<b>écart-type (ms)</b>	1.2	3.2	1.6	7.8	11.3	<b>2</b>	<b>11</b>
<b>erreur relative (%)</b>	16.9	10.5	2	6.7	6.2	<b>2.8</b>	<b>10.4</b>

On obtient sur les 30 acquisitions un temps de contraction de 70.1 ms avec seulement 2% d'erreur et un temps de demie-relaxation de 105.2 ms pour 10.4% d'erreur. On a donc une assez bonne répétabilité pour cette méthode de mesures des paramètres temporels de la contraction musculaire.

### Influence de l'amplitude

Pour que ces valeurs soient intéressantes d'un point de vue physiologique, il faut qu'elles soient aussi stables que possibles. C'est à dire qu'elles dépendent peu des paramètres difficilement contrôlables comme l'électrostimulation. Afin de vérifier ce point, nous avons modifié l'amplitude de l'électrostimulation. Cela permet ainsi de simuler les variations qui peuvent intervenir en modifiant le positionnement des électrodes.

On obtient ainsi pour des amplitudes de stimulation variant de 7 à 10 Volts par pas de 0.1 Volts (30 mesures), les courbes de la figure 5.13.

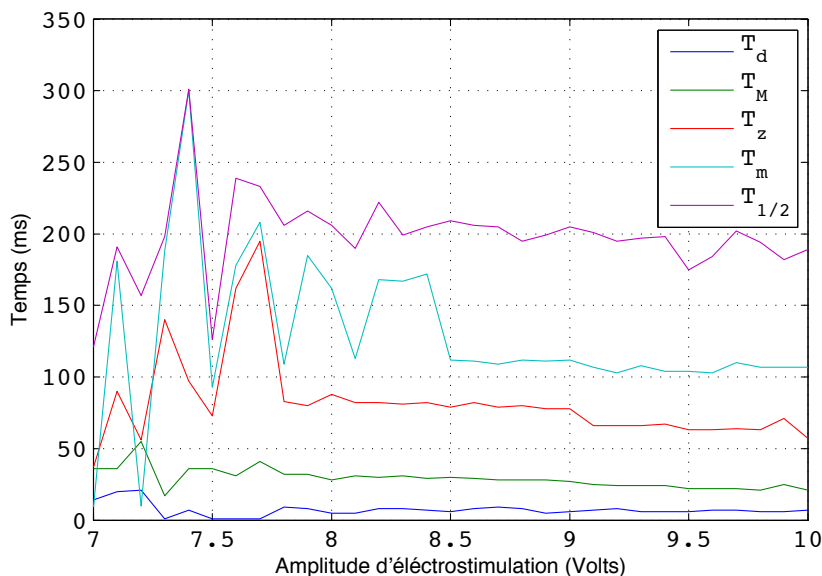


FIG. 5.13 – Estimation des caractéristiques temporelles des profils de contraction en fonction de l'amplitude d'électrostimulation.

A faible amplitude, le signal sur bruit est trop faible pour estimer de façon fiable les différents temps caractéristiques. Au delà de 8.5 V d'amplitude de stimulation, les temps estimés sont à peu près indépendants de l'amplitude de stimulation.

Ces courbes illustrent que la contraction doit être suffisamment élevée pour pouvoir extraire de façon fiable les différents temps caractéristiques. Au delà de 8.5 V, les valeurs se stabilisent et dépendent peu de l'amplitude, en particulier pour les points  $T_d$ ,  $T_z$  et  $T_{m/2}$  utilisés pour le calcul des temps de contraction  $T_{contraction}$  et de demie-relaxation  $T_{1/2 relaxation}$ .

On peut donc penser que l'électrostimulation et le recrutement influence peu la dynamique temporelle de la contraction. Néanmoins, des études plus complètes devraient être menées en ce sens pour valider cette hypothèse ainsi qu'une étude de reproductibilité en enlevant et repositionnant les électrodes d'électrostimulation avant chaque mesure.

### Résultats sur trois volontaires sains

Fort de cette relative indépendance avec l'amplitude de stimulation, on peut désormais comparer les temps de contraction et relaxation entre trois volontaires sains.

	Volontaire #1	Volontaire #2	Volontaire #3
<b>Contraction (ms)</b>	<b>66.3 ± 5.7</b>	<b>70 ± 2.3</b>	<b>73.4 ± 8.6</b>
<b>Demie-relaxation (ms)</b>	<b>102.9 ± 11</b>	<b>104 ± 12.5</b>	<b>114.5 ± 24</b>

Les valeurs sont sensiblement identiques pour les trois volontaires et les différences sont dans les barres d'erreur. En comparant les résultats obtenus pour le volontaire 2 sur ce jeu de données avec celui présenté plus haut, on retrouve quasiment les mêmes valeurs. En considérant en plus la relative indépendance des temps de contraction et relaxation à l'amplitude de stimulation, on peut s'attendre à obtenir une bonne reproductibilité générale.

Cette étude préliminaire ouvre la voie à l'étude de l'influence de médicaments ou de substances actives sur le fonctionnement *in vivo* du muscle à travers ces temps caractéristiques. Ce sont les premières mesures *in vivo* et *in situ* de ces temps de contraction.

### Comparaison avec la mécanomyographie

Ces temps de contraction et de demie-relaxation sont du même ordre de grandeur que ceux que l'on peut mesurer par mécanomyographie de surface de façon globale (cf. figure 5.14).

Table 1. Contractile properties of motor units and profiles of surface MMG during single-twitch contractions

	Range	Mean $\pm$ SE
Twitch force, mN	0.17 – 0.50	0.33 $\pm$ 0.04
Contraction time, ms	48.6 – 85.3	62.9 $\pm$ 4.2
Half relaxation time, ms	95.7 – 172.0	124.1 $\pm$ 9.1
Twitch duration, ms	163.2 – 220.6	187.0 $\pm$ 8.3
MMG duration, ms	385.5 – 674.7	535.8 $\pm$ 39.6
MU action potential, $\mu$ V	120.6 – 551.3	315.6 $\pm$ 50.5

Twitch duration is the sum of contraction time and half relaxation time. MMG, mechanomyogram; MU, motor unit.

FIG. 5.14 – Source : Yoshitake & al. 2002<sup>[162]</sup> – Caractéristiques temporelles d'une secousse élémentaire par mécanomyographie de surface.

Les plages mesurées par mécanomyographie de surface pour une secousse élémentaire correspondent bien aux valeurs que nous trouvons par écho-Mécanomyographie *in situ* dans le *biceps brachii*.

Les temps de contraction trouvés dans la littérature<sup>[156]</sup> <sup>[162]</sup> correspondent bien aux temps que nous trouvons par écho-Mécanomyographie. Avec cette dernière, on peut néanmoins faire la mesure directement à l'intérieur de la zone active, *in situ*.

### 3 Sommation spatiale

On s'intéresse ici à la sommation spatiale, la propriété de sommation des réponses mécaniques lorsque plusieurs unités motrices sont recrutées simultanément.

#### Principe

Lorsque plusieurs unités motrices sont recrutées simultanément, leurs réponses mécaniques se somment ce qui augmente la force globale de la contraction, c'est la sommation spatiale. Cela est équivalent à la mise en parallèle de plusieurs ressorts dont la tension résultante est alors égale à la somme des tensions. La force générée est donc d'autant plus forte que le recrutement est important. De la même façon, le déplacement du tissu lié au raccourcissement des sarcomères doit être plus important, puisqu'il y a là aussi sommation des déplacements élémentaires.

Comme chaque unité motrice fonctionne en tout ou rien (seuil de dépolarisation unique), l'augmentation de l'intensité appliquée ne peut se traduire par l'augmentation de la force générée individuellement par chacune d'elle. C'est bien le recrutement de nouvelles unités motrices qui permet ici d'augmenter la réponse globale.

Pour parvenir à une augmentation du recrutement, on modifie l'amplitude d'électrostimulation. En effet, plus la dépolarisation est importante et plus le nombre d'unités motrices stimulés par le nerf au niveau de l'électrode sera important. Cela permet simplement de "régler" l'intensité de la contraction. Si normalement on se place à des contractions faibles pour rester le plus local possible et supprimer ces effets de sommation spatiale, on peut s'intéresser à l'évolution de la contraction en fonction de l'amplitude de stimulation pour mettre en évidence cet effet de sommation spatiale.

#### Intensité et tension

Pour modifier l'amplitude de stimulation, on modifie simplement la tension appliquée aux électrodes par l'intermédiaire du générateur programmable. Comme l'activation de la fibre nerveuse dépend de l'intensité appliquée, il est important de pouvoir mesurer l'impédance afin de pouvoir comparer différentes acquisitions et différents volontaires.

Pour cela on utilise la résistance en série de 10  $\Omega$  dont on mesure la tension aux bornes. On peut ainsi obtenir facilement l'impédance de l'expérience et l'exprimer indifféremment en tension ou intensité dès lors que l'impédance est connue.

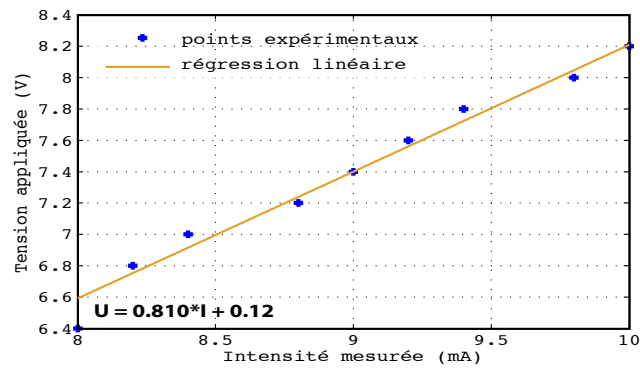


FIG. 5.15 – Calcul de l'impédance d'électrostimulation.

On peut aisément calculer l'impédance des électrodes et de la peau en plaçant une résistance en série dans le montage. Par régression linéaire on retrouve ici une impédance d'environ 800  $\Omega$ .

L'impédance trouvée, très variable en fonction de la position des électrodes et de l'état de la peau, est typiquement de l'ordre de quelques centaines d'ohms.

### Signaux eMMG

Nous pouvons donc maintenant faire varier l'amplitude du générateur et mesurer la réponse mécanique générée. Le signal est toujours bref mais la tension varie de 7 à 10 Volts par pas de 0.1 Volt, l'impédance étant trouvée égale à 810  $\Omega$ , on a donc des variations d'intensité entre 8.6 mA et 12.3 mA par pas de 1.2 mA. La contraction la plus forte se traduit par une secousse visible à l'oeil nu. Une couche de gel est utilisée pour absorber la secousse et isoler la barrette de la contraction ce qui évite d'imposer une nouvelle condition aux limites rigide au muscle. Les résultats sont illustrés sur la figure 5.16.

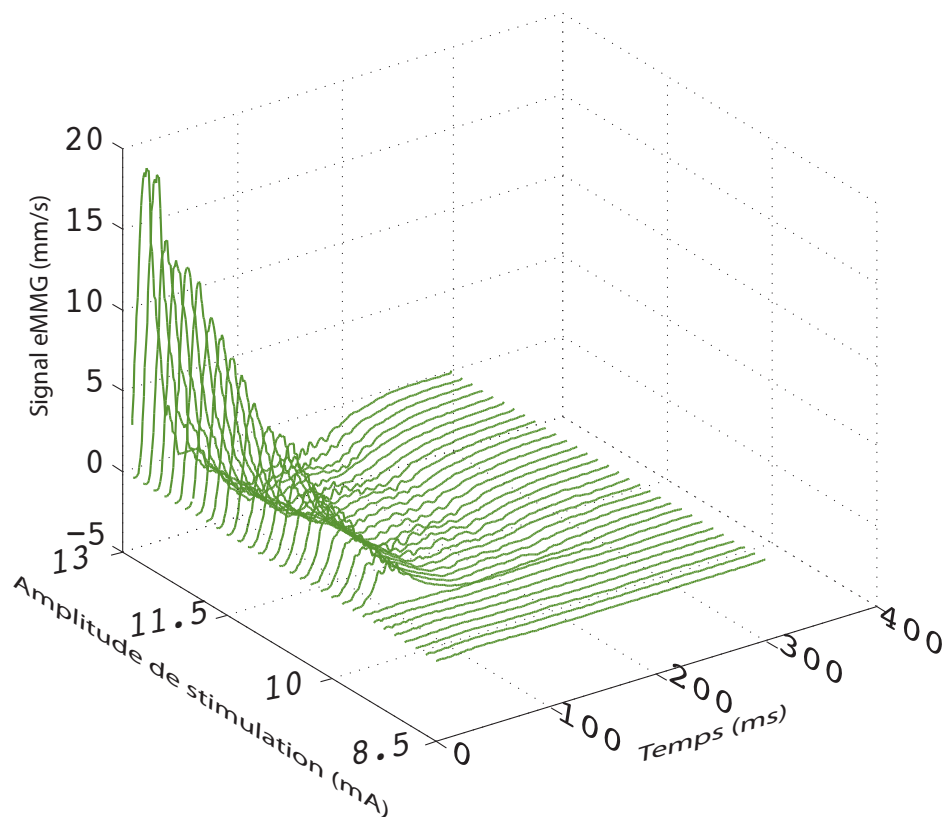


FIG. 5.16 – Signal eMMG en fonction de l'amplitude d'électrostimulation.

On voit apparaître l'effet de seuil lorsque l'électrostimulation est trop faible puis la montée de l'amplitude du signal avec l'intensité de stimulation. Les caractéristiques temporelles sont en revanche très peu modifiées, ce qui avait déjà été observé.

L'augmentation de la réponse mécanique avec le courant appliqué montre le processus de recrutement :

- Il existe un seuil autour de 10 mA avant lequel il n'y a aucune réponse.
- Le signal eMMG augmente avec la tension appliquée.
- La dynamique temporelle est peu modifiée par le recrutement.

Si on regarde plus précisément le maximum et le minimum de la réponse, on voit encore mieux l'effet de seuil et l'augmentation progressive de la réponse avec la stimulation. Enfin, le maximum semble suivre une loi quadratique fonction de l'intensité (cf. figure 5.17).

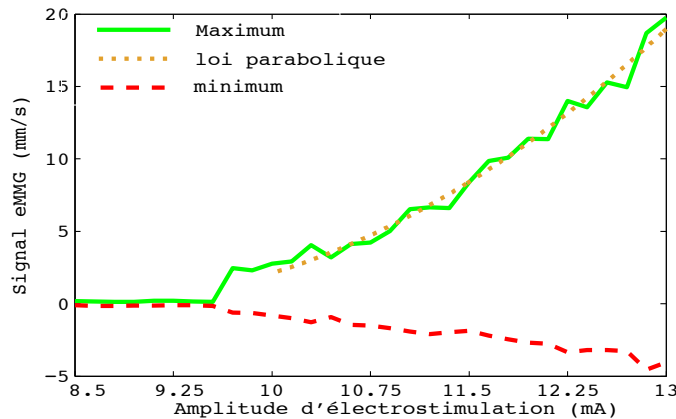


FIG. 5.17 – Maximum et minimum du signal eMMG en fonction de l'amplitude d'électrostimulation.

L'effet de seuil est bien visible en dessous d'environ 9.5 mA. Le maximum semble suivre une loi parabolique fonction de l'intensité de stimulation.

Cette mesure permet d'établir un lien quantitatif entre signal eMMG (qui correspond au raccourcissement des sarcomères si on se place dans la zone active) et l'amplitude de stimulation.

Il serait particulièrement intéressant de relier l'amplitude du signal eMMG à la fraction des sarcomères actifs bien qu'il serait alors difficile, pour des contractions importantes, de continuer à négliger l'effet des conditions aux limites sur le champ de vitesse mesuré.

### Résultats sur trois volontaires

L'influence de l'amplitude de stimulation a été testée sur les trois volontaires avec le même résultat : seuil d'activation de la contraction autour de 10 mA et augmentation de la réponse mécanique avec l'amplitude de stimulation (cf. figure 5.18).

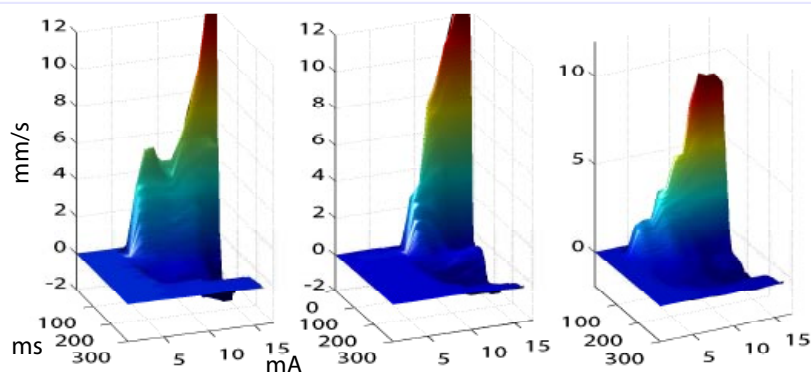


FIG. 5.18 – Modulation de la contraction en fonction de l'amplitude pour trois volontaires.

L'effet de seuil est visible pour les trois volontaires et les déplacements générés sont du même ordre de grandeur bien qu'il y ait des différences notables sur la forme générale des signaux.

### Recrutement spatial

Ce phénomène de recrutement, jusqu'alors observé par l'augmentation de la vitesse du tissu dans une région d'intérêt fixée, peut aussi être observé directement sur le film d'imagerie rapide. On peut ainsi faire apparaître, en utilisant des seuils, l'extension spatiale de la zone active (cf. figure 5.19). Cette extension spatiale prend à la

fois en compte le tissu actif et le tissu simplement déplacé passivement mais elle permet néanmoins d'avoir une idée de la géométrie de la source. Pour se convaincre que le mouvement observé est représentatif de la source et peu des mouvements passifs, on peut se référer à la grande viscosité évaluée dans le plan transverse du muscle par Shear Wave Spectroscopy (cf. figure 4.23) qui indique que l'absorption mécanique et donc l'atténuation est grande dans ce plan.

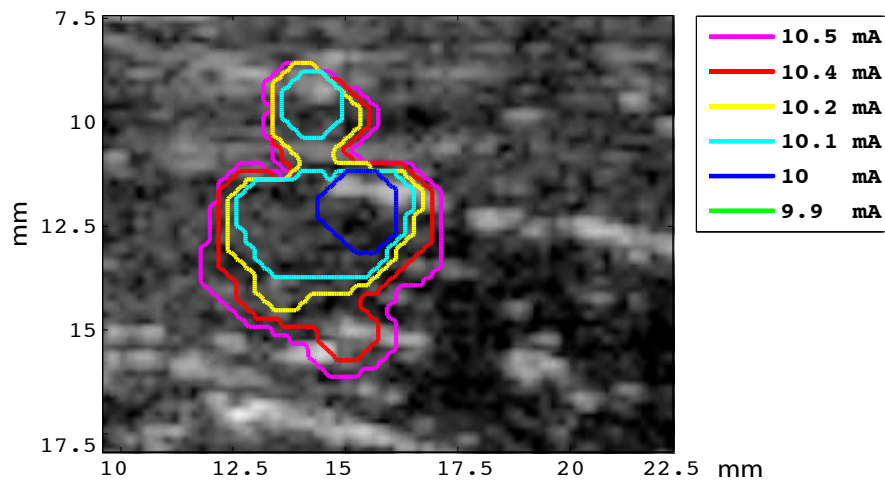


FIG. 5.19 – Recrutement spatial pour différentes amplitudes de stimulation.

La surface correspondant à la zone en mouvement augmente progressivement avec l'amplitude de stimulation. On utilise ici un seuil commun fixé à 2 mm/s.

On voit sur cette figure, l'augmentation, avec l'amplitude de stimulation, de l'extension spatiale de la zone en mouvement. Cela illustre le phénomène de recrutement musculaire bien qu'il faille garder à l'esprit que le champ de vitesse en un point peut correspondre à la fois à une source active liée au raccourcissement local des sarcomères et à une translation passive du tissu.

### Rotation du faisceau de fibre

Lors de certaines acquisitions, en particulier lorsque l'électrostimulation est relativement forte, on peut voir une rotation du faisceau de fibre activé. Cela est visible car on voit une zone rouge et une zone bleue adjacente ce qui indique que les deux zones se translatent dans des directions opposées. Lors de la relaxation le mouvement est alors inversé. Si on regarde, sur une ligne horizontale dans l'image, le champ de vitesse en fonction du temps, on peut voir cette rotation avec la relaxation, illustrée sur la figure 5.20.

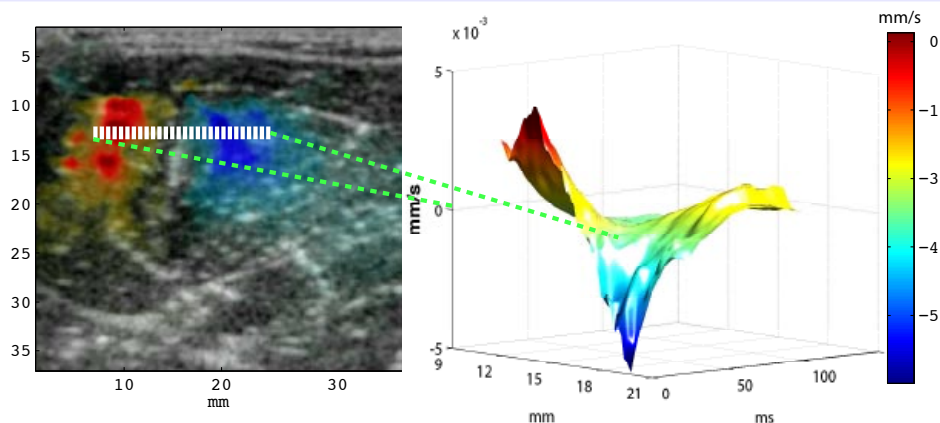


FIG. 5.20 – Rotation du faisceau de fibres.

Pour une amplitude de stimulation élevée, on peut voir apparaître un mouvement franc de rotation du faisceau de fibres. Ceci est probablement dû aux conditions d'attache des extrémités de la fibre et à un mouvement de supination spécifique au *biceps brachii*.

Ce mouvement pourrait être lié aux conditions aux limites, en particulier à la façon dont sont fixés les fibres et les tendons, ou bien au fait que l'aponévrose, la séparation entre les deux muscles restent fixes ce qui entraînerait

un mouvement de rotation entre le brachialis et le *biceps brachii*.

## 4 Sommation temporelle

On s'intéresse désormais à la sommation temporelle, ce codage en fréquence qui permet à une unité motrice d'augmenter la force de contraction lorsque plusieurs stimuli temporellement proches lui sont envoyés.

### Principe

Comme on l'a vu en 5.A, lorsqu'on envoie un stimulus unique à une unité motrice, celle-ci va se contracter en une secousse élémentaire (dont la durée dépend de la vitesse de pompage des ions calcium) mais si on envoie un deuxième stimulus suffisamment rapproché, la réponse mécanique va correspondre à la somme de ces deux secousses.

En définitive la relaxation est incomplète et chaque sarcomère reste plus longtemps dans l'état contracté et, au final, l'ensemble du muscle est dans un état globalement plus contracté. Ce codage fréquentiel constitue la première façon pour le système nerveux de modifier la force développée et permet le tonus musculaire.

Afin de mettre en évidence ce phénomène, nous avons programmé le générateur pour émettre des pulses avec une fréquence de répétition variable, puis nous avons regardé le signal eMMG dans une région d'intérêt correspondant à la zone activée.

### Influence de la fréquence

Lorsque la fréquence augmente, la contraction s'amplifie jusqu'à atteindre un plateau qui correspond à la contraction maximale.

Le déplacement depuis l'état de repos du tissu musculaire est représenté figure 5.21, c'est donc l'intégrale du profil de vitesse du tissu (l'intégrale du signal eMMG). On retrouve bien le comportement de sommation temporelle décrit en 5.A.2 et notamment le contenu de la figure 5.4.B).

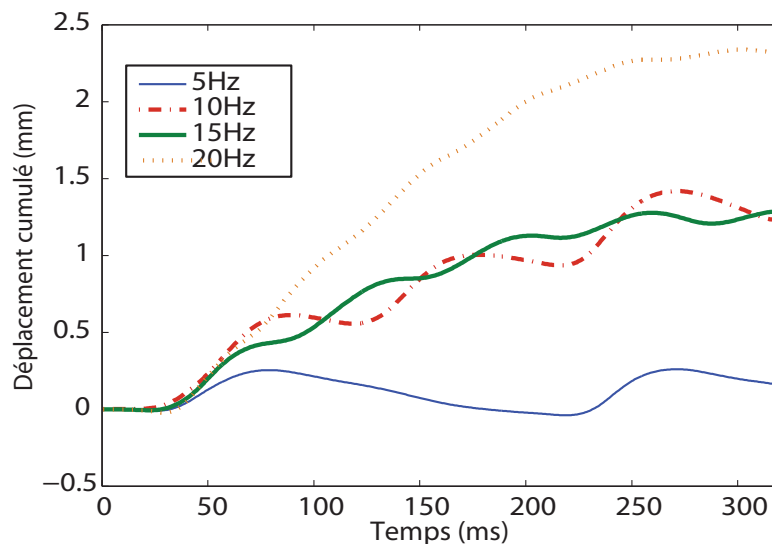


FIG. 5.21 – Tétanisation et déplacement cumulé.

Plus la fréquence des stimuli augmente et plus la sommation temporelle est importante jusqu'à atteindre la tétanisation complète du muscle (plateau). Cela corrobore bien ce qui est illustré pour la tension figure 5.4.B

## 5 Acquisition 3D

Dans cette dernière expérience, on s'intéresse à la géométrie tridimensionnelle de la zone activée. Cela nous permet ainsi de visualiser la contraction dans le plan de la fibre (ce qui est difficile à faire en plaçant simplement la sonde échographique parallèlement aux fibres, celle-ci n'étant jamais exactement parallèle à la zone activée).



### Protocole

Le protocole est décrit en 5.B.3 : le bras est placé dans une cuve remplie d'eau et la sonde échographique est déplacée par un moteur linéaire pour former un volume 3D d'acquisition tranche par tranche. A chaque translation de la sonde, une nouvelle électrostimulation et une nouvelle acquisition sont réalisées.

Dans cette expérience, nous utilisons un pas de 2 mm pour 22 acquisitions (44 mm). Les données sont ensuite traitées plan par plan et le champ de vitesse du tissu est ensuite représenté dans un volume en transparence avec l'échogénéicité en fond.

Le volume reconstruit correspond à  $44 \times 38 \times 50 \text{ mm}^3$ . Les coordonnées des maxima du champ de vitesse sont automatiquement extraites pour chaque acquisition afin de calculer les coordonnées du faisceau de fibre qui se contracte et de visualiser les données dans son plan.

### Résultats

Les résultats montrent que l'on retrouve pour chaque plan d'acquisition une petite zone active dont l'amplitude dépend de la position le long du muscle. L'utilisation d'un seuil, en pourcentage de l'amplitude dans chaque plan d'acquisition, permet de retrouver la géométrie de la zone active. On retrouve ainsi un cylindre qui correspond au faisceau de fibres qui s'est contracté comme l'illustre la figure 5.22.

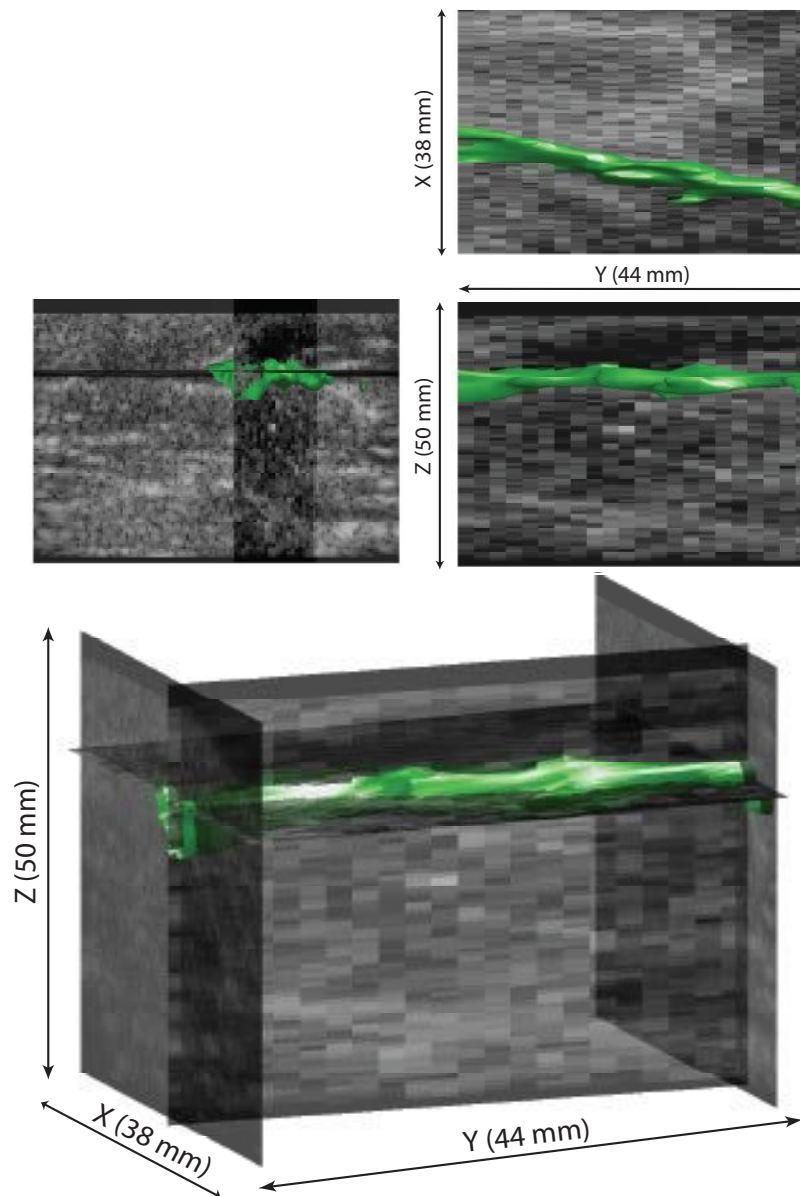


FIG. 5.22 – Segmentation 3D du faisceau de fibres contracté.

L'utilisation d'un seuil à 80% de l'amplitude pour chaque plan d'acquisition permet de reconstruire la zone active de contraction en trois dimensions.



### Dynamique temporelle

Une des acquisitions a été réalisée avec une cadence d'imagerie de 2500 images par seconde. On peut ainsi s'intéresser désormais aux caractéristiques temporelles le long du faisceau de fibres contracté.

- Dans une première étape, les coordonnées du faisceau de fibres sont extraites du champ de vitesse comme précédemment, c'est-à-dire en recherchant pour chaque plan d'acquisition 2D, le maximum du champ de vitesse puis en régularisant ensuite légèrement les coordonnées obtenues par une moyenne glissante.
- Dans une seconde étape, on repositionne la région d'intérêt, cette boîte de  $3 \times 3 \text{ mm}^2$ , sur le maximum et on extrait pour chaque position Y le long du muscle, le signal eMMG ou profil de contraction. On obtient ainsi une matrice Temps-Distance qui décrit la dynamique spatiale et temporelle de la contraction le long du faisceau de fibres.
- Dans une dernière étape, on extrait pour chaque position longitudinale, trois des points temporels caractéristiques définis en 5.C.2 :

$T_M$ ,  $T_z$  et  $T_m$ , respectivement le maximum, le passage par zéro et le minimum du profil de vitesse.

Ces points sont tracés sur la figure 5.23.

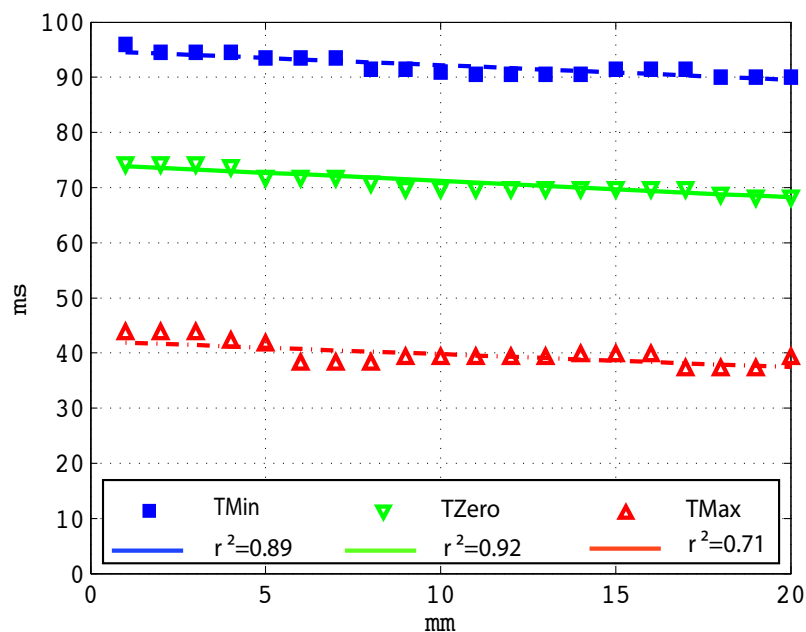


FIG. 5.23 – Extraction des points caractéristiques le long de la fibre musculaire.

La pente est estimée par une régression linéaire, on retrouve pour tous les points temporels caractéristiques une vitesse d'environ 4 m/s.

Si on réalise désormais une régression linéaire indépendamment pour chacun de ces points caractéristiques, on obtient pour chacun des points une vitesse de l'ordre de 4 m/s.

Le sens et l'origine de cette vitesse sont discutés en 5.D.2. Elle a bel et bien une origine causale naturelle : la vitesse de conduction du potentiel d'action le long des fibres musculaires.

Il faut cependant replacer ce résultat dans un contexte délicat de mesure de la vitesse étant donné le spectre basse fréquence de la réponse mécanique du muscle, ce à quoi s'ajoute la lourdeur du protocole. Cette acquisition n'a donc été réalisée qu'une seule fois mais l'observation de cette vitesse permet d'introduire la discussion sur le lien entre signal électrique et mécanique dans le muscle.

### Limites

L'expérience d'acquisition 3D, bien que plus complète pose des difficultés pratiques dans sa mise en place :

- L'utilisation d'une cuve remplie d'eau pour éviter le contact de la sonde avec le muscle tout en laissant passer les ultrasons est fastidieux.
- De plus, ce n'est pas tant la répétition de l'électrostimulation mais la position du bras qui constitue le véritable inconfort pour le sujet. Le temps d'acquisition à cause des moteurs et surtout le temps de préparation à cause

du réglage de la stimulation et de la position initiale de la sonde peut être assez long jusqu'à une dizaine de minutes.

On pourrait néanmoins envisager un dispositif plus simple et plus ergonomique ou utiliser une sonde à balayage 3D si l'intérêt clinique d'un tel type d'acquisition s'avérait important.

A l'heure actuelle, il semble que l'acquisition 2D du signal eMMG soit suffisamment prometteuse et simple à mettre en place pour un premier objectif d'essais cliniques.

## D Discussion

Après avoir illustré les différents effets de la contraction musculaire observables par écho-Méchanomyographie, nous allons maintenant discuter le phénomène physique et physiologique sous-jacent au signal eMMG et les possibilités cliniques que ces mesures fonctionnelles pourraient offrir.

### 1 Propagation et couplage

Revenons tout d'abord sur la vitesse observée en 5.C.5 grâce à l'acquisition 3D le long des fibres. Si le caractère délicat de cette mesure n'est pas contesté, son observation permet néanmoins de faire le lien entre la physique régissant la propagation des ondes mécaniques dans le muscle (caractérisé par Shear Wave Spectroscopy en 4.C.3) et la physiologie du couplage excitation-contraction (notamment la vitesse de propagation des potentiels d'action mesuré par électromyographie).

#### Vitesse de conduction électrique

La vitesse de conduction ou Muscle Fiber Conduction Velocity (MFCV) peut être mesurée par électromyographie à l'aide d'un réseau d'électrodes<sup>[175]</sup>.

On peut alors mesurer par corrélations des différentes voies du réseau la vitesse de conduction du potentiel d'action le long de la fibre musculaire.

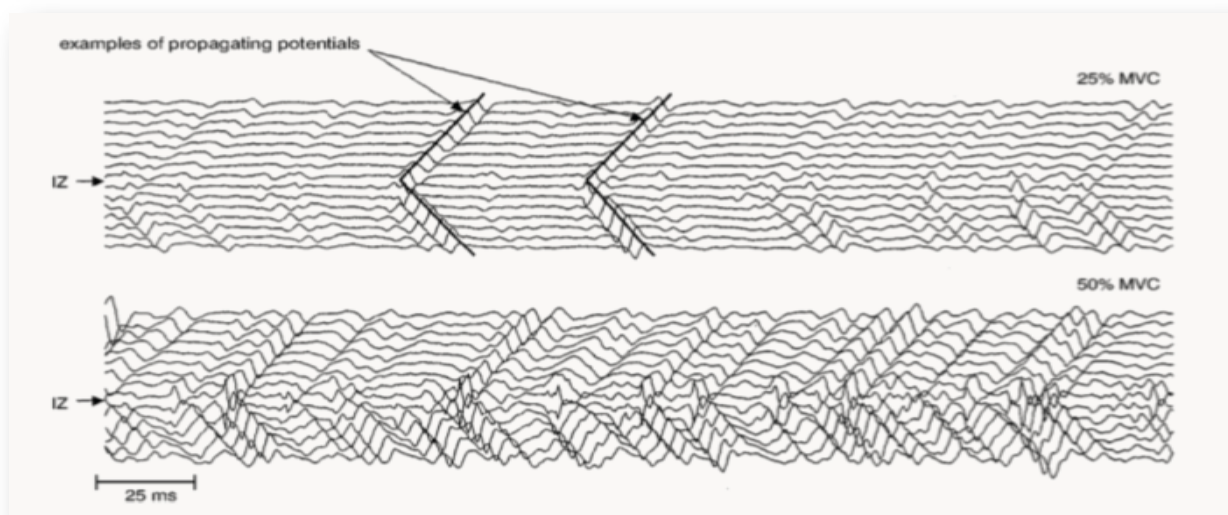


FIG. 5.24 – Source : Farina & al. 2001<sup>[155]</sup>- Vitesse de conduction électrique sur le *biceps brachii* . Les potentiels d'action enregistrés à l'aide d'un réseau d'électrodes se propagent entre 3.5 et 4 m/s sur la fibre musculaire. Haut : 25% de la contraction maximale. Bas : 50%. L'abscisse représente le temps et l'ordonnée la distance le long du muscle. IZ est la zone d'innervation ou point moteur.

Ce procédé n'est pas utilisé en clinique mais uniquement, à l'heure actuelle, pour la recherche en électrophysiologie. Il donne des valeurs de vitesse entre 3.5 et 4 m/s. Cette propagation est appelée M-wave (M pour muscle).

Son utilité pour le diagnostic de certaines myopathies spécifiques reste encore controversée<sup>[176] [177]</sup> mais la réalité du phénomène et sa mesure ne sont plus discutés.

#### Vitesse de propagation mécanique

La vitesse mesurée sur l'expérience d'acquisition 3D et 5.C.5 est de l'ordre de 4 m/s. Sous la lumière du paragraphe précédent, il n'est donc pas surprenant de voir la réponse mécanique se propager à une vitesse similaire à la commande électrique, c'est-à-dire au potentiel d'action musculaire, chaque sarcomère réagissant au passage

voir Farina and Merletti<sup>[175]</sup>, 2004

voir Blijham et al.<sup>[176]</sup>, 2004

voir Mase et al.<sup>[177]</sup>, 2006

de ce dernier.

D'autres travaux très récents font aussi état de mesures de vitesse du signal mécanique estimée par mécanomyographie de surface :

- Morimoto & al. en 2007<sup>[178]</sup>. Des microphones sont posés sur la peau au dessus du *vastus medialis*. Le signal mécanique puis le signal électrique enregistré par des électrodes de surface sont enregistrés pour des contractions brèves et volontaires sur plusieurs sujets. Morimoto & al. distinguent la partie négative et la partie positive du signal. Par régression linéaire, la vitesse de propagation de la partie négative est estimée à environ 30 m/s et celle de la partie positive autour de 3.5 m/s. L'hypothèse de la propagation passive d'une onde de cisaillement est ainsi faite pour la partie négative alors que la partie positive est identifiée comme la contraction active qui suit la propagation des potentiels d'action musculaire.
- Sabra & al. en 2007<sup>[179]</sup>. Des accéléromètres sont posés sur la peau au dessus du *biceps brachii*, le muscle est en contraction volontaire statique et le bruit enregistré est ensuite corrélé entre chaque capteur puis les fonctions de corrélation sommées sur un grand nombre de réalisations. Cette technique de corrélation de bruit permet de mesurer une vitesse de propagation de l'ordre de 10 m/s. L'hypothèse d'ondes de cisaillement se propageant dans le muscle est avancée pour expliquer cette vitesse, par ailleurs il n'est pas fait mention de l'hypothèse d'une vitesse liée à la vitesse de conduction électrique.

Il est intéressant de voir que des vitesses du signal mécanique ont pu être mesurées par d'autres techniques. Il est cependant probable que, les mesures réalisées depuis la peau, entraînent un biais important, notamment à cause de la vitesse élevée des ondes de cisaillement dans l'épiderme<sup>[62]</sup>.

Dans notre cas, bien que nous pouvons exclure l'influence de l'épiderme, ce que nous observons en tant que réponse mécanique reste probablement un mélange entre la vitesse de la source mécanique liée, à la vitesse de conduction électrique, et celle de la propagation de l'onde mécanique résultante, liée à la vitesse des ondes de cisaillement.

### Vitesse des ondes de cisaillement

Rappelons les résultats présentés en 4.C.3 pour la propagation des ondes de cisaillement le long des fibres musculaires (cf. figure 4.26), la dispersion est quasiment nulle selon cette direction et les vitesses de l'onde de cisaillement s'échelonnent entre 2.5 et 5 m/s en fonction du degré de contraction. Etant donné la très faible dispersion mesurée sur la gamme de fréquence sondée par Shear Wave Spectroscopy sur le muscle (entre 100 et 600 Hz) on peut raisonnablement penser que la vitesse de phase reste constante pour les basses fréquences dont celles du signal eMMG.

La forte anisotropie du muscle pour les ondes de cisaillement est aussi un élément intéressant. Que cette anisotropie soit une conséquence structurelle du tissu musculaire qui se doublent ou non d'un intérêt fonctionnel est une question ouverte. Toujours est il que, globalement, la transmission mécanique est favorisée le long des fibres et pénalisée transversalement.

Il est ainsi particulièrement intéressant de voir que ces vitesses de cisaillement sont proches des vitesses de conduction électrique et de propagation mécanique mesurée en 5.C.5 ou par Morimoto<sup>[178]</sup>. Cela montre bien la réelle difficulté à séparer ces deux phénomènes, l'un actif et l'autre passif.

### Des vitesses adaptées ?

Même en mettant entre parenthèse la vitesse de la réponse mécanique observée en 5.C.5 ou par Morimoto<sup>[178]</sup>, il est surprenant de voir que les vitesses de conduction électrique, dont les mesures sont bien établies dans la littérature, et les vitesses des ondes de cisaillement, dont la mesure le long des fibres est très fiable par Supersonic Shear Imaging ou Shear Wave Spectroscopy, sont très proches.

Etant donné que les vitesses de conduction dans les nerfs sont plutôt de l'ordre de 50 m/s, on peut se demander si une vitesse de conduction proche de la vitesse de cisaillement est un hasard de la nature ou une optimisation du système musculaire après plusieurs millions d'années d'évolution.

Un première observation : le long des fibres, on a une source mécanique qui se propage à une vitesse proche de l'onde mécanique résultante. On est donc dans un régime proche d'un cône de Mach 1 horizontal qui permet une sommation en phase et donc des interférences constructives des deux effets. Etant donné la largeur temporelle

---

voir Morimoto and Takemori <sup>[178]</sup>, 2007

voir Sabra et al. <sup>[179]</sup>, 2007

voir Gennisson <sup>[62]</sup>, 2003

du signal mécanique, il est cependant peu probable que cela constitue un effet significatif.

L'hypothèse d'un couplage électromécanique consiste à se demander si le signal mécanique n'agit pas à son tour sur le signal électrique. Il pourrait ainsi intervenir comme une aide à la propagation de la contraction en abaissant les seuils nécessaires à la génération d'un nouveau potentiel d'action musculaire. L'adaptation des vitesses de conduction et de cisaillement constituerait ainsi une optimisation permettant de cumuler ces deux effets. Cette hypothèse découle de plusieurs constats sur d'autres types de muscle :

- les muscles lisses sont mécanosensibles. Par l'intermédiaire de canaux ioniques mécanosensibles, ils se contracteraient par stimulation mécanique. Ce serait notamment le cas des artères qui se contracteraient sous l'effet du passage du pulse sanguin, aidant ainsi sa propagation, c'est le réflexe myogénique<sup>[10] [12]</sup>.
- le cœur serait aussi sujet à cet effet puisque les ondes mécaniques créées par une onde de dépolarisation électrique déclencheraient à leur tour la contraction des cardiomyocytes. Lorsque les ondes électriques et mécaniques ne sont plus en phase, il y a arythmie<sup>[11] [180]</sup>.
- si le muscle squelettique est considéré comme non mécanosensible, certains travaux<sup>[181]</sup> commencent à évoquer l'hypothèse d'une mécanosensitivité des cellules musculaires qui conduiraient de la même façon à l'ouverture des canaux ioniques lors d'un étirement mécanique.

Sans prétendre apporter une information nouvelle sur le couplage électromécanique du muscle squelettique, il est intéressant de voir que la nature a su optimiser différents mécanismes physiques tels qu'excitation électrique et élasticité...

## 2 Aspect clinique

Mais revenons sur un aspect plus appliqué de la technique d'écho Mécanomyographie, l'aspect clinique de cette mesure et les perspectives envisageables pour l'imagerie fonctionnelle du muscle.

Étant donné la difficulté à mesurer une force volumique dans un tissu mou comme le muscle, on peut penser que la mesure du signal eMMG dans la source active qui correspond directement au raccourcissement des sarcomères pourrait donner une information équivalente à la force du muscle localement.

Cela peut être particulièrement intéressant pour l'étude de l'activité musculaire face à diverses substances actives par exemple pour la recherche pharmaceutique. En voici quelques pistes...

### Comparaison avec la mécanomyographie

Physiquement les grandeurs mesurées en mécanomyographie de surface (sMMG) et en écho-Mécanomyographie (eMMG) sont très proches. Dans le premier cas, il s'agit d'une accélération et dans le second d'une vitesse. On peut donc envisager les mêmes applications, c'est à dire la recherche en physiologie musculaire, le diagnostic de maladies neuromusculaires ou le suivi d'anesthésies :

- *La recherche en physiologie musculaire.*

En particulier pour comprendre le fonctionnement du muscle dans des conditions particulières que ce soit à cause d'une maladie dont on veut étudier les conséquences sur le muscle, d'une utilisation extrême du muscle, par exemple pour l'étude de la fatigue, de la performance ou de la rééducation<sup>[182] [183] [159]</sup>. Plus simplement l'effet d'une substance active quelconque sur la contraction musculaire pourrait être évalué en temps réel.

- *Le diagnostic de maladies neuromusculaires.*

Encore peu développé, les physiologistes cherchent à appliquer la mécanomyographie comme nouvel outil permettant de quantifier la contractibilité musculaire en particulier pour le diagnostic des myopathies qui affectent directement la fonction musculaire. Cela reste cependant encore peu développé et c'est surtout l'électromyographie qui est utilisée dans cet objectif à l'heure actuelle<sup>[158]</sup>.

---

voir Kirber et al. <sup>[10]</sup>, 1988  
 voir Koenigsberger et al. <sup>[12]</sup>, 2006  
 voir Kohl and Sachs <sup>[11]</sup>, 2001  
 voir Mallouk and Allard <sup>[181]</sup>, 2000  
 voir Akasaki et al. <sup>[182]</sup>, 2001  
 voir Orizio et al. <sup>[183]</sup>, 2003  
 voir Farina et al. <sup>[159]</sup>, 2004  
 voir Aminoff <sup>[158]</sup>, 1978

– *Le suivi d'anesthésie.*

L'application principale de la mécanomyographie reste le suivi des anesthésies lors d'une opération chirurgicale. Pour vérifier que les jonctions neuromusculaires sont bien inactivées par l'anesthésie, une électrostimulation neuromusculaire spécifique est appliquée sur le nerf. Si l'anesthésie fonctionne correctement la réponse mécanique enregistrée par la mécanomyographie doit être nulle<sup>[164] [165] [184]</sup> ;

Les anesthésistes ont défini des séquences d'électrostimulation spécifique appelées Train Of Four, qui utilisent 4 stimuli répétés à 2Hz pendant 2s, le train of four correspond alors au ratio d'amplitude entre le dernier et le premier stimulus. On voit donc que l'électrostimulation est déjà appliquée et ne constitue donc pas un obstacle insurmontable pour l'application clinique.

L'avantage supplémentaire de la technique d'écho-Mécanomyographie réside dans la possibilité d'identifier la source du mouvement. On évite ainsi les mouvements liés à la peau ou aux autres muscles. D'après les images, on peut facilement identifier automatiquement la zone active et en extraire le signal eMMG sans se soucier de l'impact des couches superficielles sur la mesure.

Une autre utilisation de la mécanomyographie est l'étude, en contraction volontaire, de l'énergie du signal (valeur efficace ou RMS sur une fenêtre glissante). Cette approche permet, comme en électromyographie, d'avoir une valeur moyenne de l'activité musculaire au cours du temps. D'autres techniques plus évoluées du traitement du signal permettent de déconvoluer les signaux MMG ou EMG pour retrouver la réponse d'une unité motrice unique à partir du "bruit" musculaire<sup>[185] [186]</sup>.

Il serait intéressant de voir si, sur une contraction musculaire volontaire, l'imagerie ultrarapide à plusieurs milliers d'images par seconde permet de fournir un signal suffisamment riche spectralement pour procéder à des techniques de déconvolution et corrélation du signal ou si celui-ci sera naturellement trop basse fréquence pour en tirer profit. On sait déjà qu'il existe un bruit musculaire de plus haute fréquence et mesurée par mécanomyographie<sup>[161]</sup>, nous n'avons toutefois pas pu l'observer à l'heure actuelle par imagerie rapide.

### Intégration avec l'EMG

L'électromyographie (EMG) est l'outil principal pour l'étude et le diagnostic sur le muscle. Comme elle permet de mesurer la commande électrique envoyée au muscle par le système nerveux, c'est le complément idéal de la réponse mécanique mesurée par mécanomyographie ou écho Mécanomyographie.

L'électromyographie a beaucoup d'applications mais n'est pas compatible avec l'électrostimulation. Ainsi, si on voulait compléter la mécanomyographie par l'électromyographie, il faudrait :

- soit séparer les deux examens pour avoir d'abord la commande électrique par électromyographie puis la réponse à une stimulation électrique unique par écho-Mécanomyographie. Cela permettrait d'avoir une idée de la chaîne électromécanique complète du système musculaire. Eventuellement, on pourrait imaginer les regrouper si on place des électrodes de stimulation suffisamment en aval sur le nerf moteur pour que les électrodes de mesure ne soient pas aveuglées par le courant de stimulation.

En particulier, pour mesurer la vitesse de conduction des potentiels d'action dans les nerfs, on utilise déjà simultanément une électrode à boule qui stimule le nerf en aval et deux électrodes d'électromyographie séparées de quelques centimètres. Cette distance relativement importante est nécessaire car la vitesse est élevée et de l'ordre de 50 m/s dans les nerfs. Cette vitesse de conduction permet ensuite d'estimer la qualité de la gaine de myéline du nerf tandis que l'atténuation permet de déterminer la qualité des fibres nerveuses<sup>[160]</sup>. Il est donc possible de concilier, en applications cliniques, électrostimulation et électromyographie. Cela ouvre la voie à un système permettant de stimuler le nerf en amont puis de mesurer simultanément commande électrique par électromyographie et réponse mécanique par écho-Mécanomyographie sur le muscle ciblé.

- soit utiliser l'écho-Mécanomyographie sans électrostimulation si le spectre des signaux acquis est suffisamment riche pour être exploitable directement (RMS, déconvolution ...). Par exemple, en électromyographie, on peut utiliser des réseaux d'électrodes permettant de construire des matrices de signaux. On peut ensuite par corrélation retrouver la réponse d'une unité motrice unique (donc une somme de potentiels d'actions quasiment en phase) ou retrouver la vitesse de propagation des potentiels d'action le long des fibres musculaires (Muscle Fibre Conduction Velocity). Comparativement au signal MMG ou eMMG, le signal EMG a l'avantage d'être plus haute fréquence ce qui facilite ce genre d'opération. Notons tout de même, qu'il est possible de traiter un signal MMG avec ces mêmes techniques de traitement du signal comme cela a été fait récemment par l'équipe

---

voir Hemmerling <sup>[164]</sup>, 2004

voir Hemmerling <sup>[165]</sup>, 2004

voir Trager et al. <sup>[184]</sup>, 2006

voir Blok et al. <sup>[185]</sup>, 2002

voir Schulte et al. <sup>[186]</sup>, 2003

voir Orizio <sup>[161]</sup>, 1993

voir AAEM <sup>[160]</sup>, 1999

Farina<sup>[159]</sup> pour retrouver la forme d'une secousse unique à partir d'une contraction volontaire complexe ou de Kupperman<sup>[179]</sup> pour retrouver une vitesse de propagation de la réponse mécanique par corrélations de bruit.

### Intégration avec l'élastographie

La technique d'écho Mécanomyographie reposant sur l'imagerie ultrarapide qui était originellement développée pour la technique de Supersonic Shear Imaging, l'échographe et la sonde échographique présentés ici sont tout à fait capables de concilier l'élastographie par SSI (cf. 3.C.1, 3.C.2 et 4.C.3) et l'écho-Mécanomyographie simultanément.

Comme l'écho-Mécanomyographie enregistre la réponse mécanique du muscle à une excitation donnée et que l'élastographie permet de mesurer l'ensemble des propriétés viscoélastiques, on a donc ici un appareil unique capable de mesurer la réponse mécanique du muscle dans sa globalité. Couplé à l'électromyographie cela en fait donc un outil intégré extrêmement puissant de caractérisation de la fonction musculaire.

### Améliorations nécessaires

Il reste néanmoins plusieurs défis à relever avant une possible utilisation en clinique. L'étude présentée ici représente seulement une preuve de concept et il reste à étudier l'utilité réelle de cette forme d'imagerie.

L'utilisation de l'imagerie compound pour l'acquisition d'images de haute qualité à des cadences d'acquisition de l'ordre de 300 Hz pourrait permettre de réduire la variance liée à la technique elle-même et envisager l'extraction de nouveaux paramètres. Cependant, il est certain que, à l'heure actuelle, les difficultés sont plus liées au protocole d'électrostimulation et de positionnement du muscle qu'à l'acquisition elle-même.

Seule une concertation avec les physiologistes et les médecins et l'adoption des procédures standards aux autres méthodes d'études de la contraction musculaire (Train Of Four, position...) permettrait une amélioration rapide de la robustesse et de l'intérêt de la technique.

L'intégration à un système clinique de mesure de la vitesse de conduction des nerfs qui regroupent l'électromyographie et l'électrostimulation et est adapté à l'utilisation clinique peut former une bonne base pour un protocole expérimental plus complet, l'écho Mécanomyographie pouvant alors être vu comme une modalité complémentaire à cet examen. De toute évidence, il est certain que l'intégration à un système plus ergonomique pour l'électrostimulation, par exemple, par l'utilisation d'un système commercial portable mais déclenchable serait déjà un plus indéniable.

A plus long terme, l'utilisation du signal brut naturel de la contraction volontaire (ou "bruit" musculaire) serait une étape intéressante pour la simplification du protocole expérimental en permettant la suppression pure et simple de l'électrostimulation.

## Conclusion

Cette dernière partie nous a permis d'illustrer une autre forme de signaux mécaniques générés naturellement par le muscle. Les sarcomères, moteurs de la contraction musculaire, jouent alors à la fois le rôle de source active et de milieu de propagation.

L'analyse de ce signal mécanique *in vivo* et *in situ* permet une imagerie fonctionnelle de la contraction musculaire avec plusieurs applications cliniques qui pourraient en découler. On peut notamment mesurer l'amplitude d'une contraction élémentaire ou "single twitch" avec ses caractéristiques temporelles et sa localisation dans le muscle. Couplé à l'électromyographie, on pourrait ainsi obtenir la nature de la commande électrique du muscle et de la réponse mécanique élémentaire, ce qui nous permettrait de connaître l'ensemble de la chaîne musculaire et de pouvoir déceler des anomalies liées à des pathologies neuromusculaires ou à l'influence d'une substance active.

Mais le muscle squelettique n'est pas le seul organe à être le siège de telles ondes mécaniques naturelles. En effet, le coeur et les artères sont eux aussi soumis à de telles ondes mécaniques qui suivent respectivement la contraction cardiaque<sup>[187] [188]</sup> et le passage du pulse sanguin<sup>[189]</sup>. On peut d'ailleurs mesurer l'élasticité de ces organes par l'étude de la vitesse de ces ondes mécaniques comme on l'a fait dans ce travail avec les ondes de cisaillement générées artificiellement par Supersonic Shear Imaging.

Il est alors très intéressant de constater que les artères comme le coeur sont des tissus actifs et mécano sensibles qui peuvent réagir au passage de l'onde mécanique en amorçant une nouvelle contraction. Ainsi le réflexe myogénique<sup>[10] [12]</sup> permettrait aux artères de se contracter au passage du pulse sanguin et la rétroaction mécanoélectrique du coeur<sup>[11] [180]</sup> influencerait l'activité électrique des myocytes lors de la contraction. L'aspect purement passif des tissus musculaires est donc à prendre avec précautions et il est probable que des boucles de rétroactions complexes entre phénomènes électriques et mécaniques soient présentes dès que les cellules présentent des canaux mécanosensitifs. Les neurones possédant aussi ce types de canaux, on peut imaginer l'impact qu'aurait un tel couplage dans un organe aussi complexe que le cerveau.

L'étude simultanée dans des cultures biologiques *in vitro*, de la propagation des ondes électriques par réseau d'électrodes et mécaniques par imagerie ultrarapide pourraient ainsi ouvrir un champ de recherche passionnant sur cette hypothèse de couplage électromécanique.

---

voir Kanai <sup>[187]</sup>, 2005

voir Konofagou et al. <sup>[188]</sup>, 2006

voir Hasegawa et al. <sup>[189]</sup>, 2004

voir Kirber et al. <sup>[10]</sup>, 1988

voir Koenigsberger et al. <sup>[12]</sup>, 2006

voir Kohl and Sachs <sup>[11]</sup>, 2001

voir Kohl and Ravens <sup>[180]</sup>, 2003



# Conclusion

Ce travail de recherche s'inscrit dans une volonté affichée de mêler physique des ondes, applications médicales et études plus exploratoires afin de les faire interagir au maximum. Ce schéma a permis au cours des dernières années de faire évoluer les techniques d'élastographie proposées par le laboratoire Ondes et Acoustique en tenant compte des réactions du monde médical. Cette approche semble aujourd'hui porter ses fruits avec un transfert vers l'industrie réussi et les toutes premières applications cliniques présentées dans ce mémoire. Ainsi, de nouvelles approches aussi bien physiques que médicales ont pu être abordées.

Tout d'abord, ce travail a permis de contribuer à améliorer la technique de Supersonic Shear Imaging en proposant de nouvelles méthodes d'inversion à la fois plus robustes au bruit et implémentables en temps réel. D'autre part, de nouvelles séquences d'échographie, basées sur la recombinaison synthétique d'insonifications par ondes planes d'angles différents, permettent d'aboutir, à une cadence ultrarapide, à des qualités d'image comparables à celles de l'échographie conventionnelle. En complément au développement de nouveaux échographes ultrarapides plus performants, ces améliorations ont permis le passage du laboratoire vers la clinique, du *in vitro* au *in vivo*. Aujourd'hui l'élastographie par Supersonic Shear Imaging constitue un outil très prometteur d'imagerie quantitative de l'élasticité, apte à faire ses preuves sur le plan clinique.

Lors des premières applications *in vivo* de l'élastographie par Supersonic Shear Imaging, il a été possible de démontrer la faisabilité de l'imagerie d'élasticité sur des organes tels que le sein, le foie et le muscle, ces organes représentant des enjeux très importants de santé publique.

Sur le sein, les lésions cancéreuses apparaissent plus dures ( $>100$  kPa) que les lésions bénignes ( $<60$  kPa) et semblent bien délimitées ce qui pourrait permettre d'apporter une aide quantitative au diagnostic du cancer du sein. Les mesures d'élasticité sur le foie des volontaires sains montrent une bonne reproductibilité et la possibilité de réaliser des images complètes, ce qui devrait permettre prochainement d'estimer le stade de la fibrose hépatique de façon non invasive. Les études préliminaires sur l'élasticité du muscle montrent, elles, un lien intéressant avec l'oedème. La possibilité d'une corrélation entre élasticité et maladies neuromusculaires doit être encore approfondie dans les prochains mois. Afin de déterminer l'impact clinique réel de la technique, ces premières études de faisabilité très prometteuses doivent maintenant être suivies par des essais cliniques de plus grande ampleur.

En repartant de la physique des ondes, l'analyse de la dispersion d'une onde de cisaillement *in vivo* permet des mesures plus complètes des propriétés viscoélastiques des tissus et donc une meilleure caractérisation tissulaire. Nous avons proposé à la fois une séquence dédiée à ce type d'examen et des algorithmes simples de traitement permettant une estimation en temps réel de ces propriétés viscoélastiques sur un large spectre, pouvant aller de 100 à 2500Hz pour certaines applications. Ces essais réalisés *in vivo* permettent désormais d'envisager l'intégration de cette technique en tant que mesure complémentaire aux prochains essais cliniques, ceci afin d'en évaluer la pertinence clinique.

Finalement, l'étude exploratoire de la contraction musculaire par imagerie ultrarapide ouvre la voie à une imagerie fonctionnelle du muscle qui pourrait venir en complément de l'électromyographie et de l'élastographie pour appréhender l'ensemble du système musculaire. Cette étude illustre les liens profonds entre fonction, physiologie et propriétés mécaniques du tissu musculaire. A l'heure actuelle, le laboratoire Ondes et Acoustique poursuit l'étude de ces relations complexes entre la mécanique et le vivant. Notamment, le suivi par imagerie ultrarapide de la contraction cardiaque et des artères est un sujet de recherche activement développé.

Pour terminer sur une note plus personnelle, j'ai pu, au cours de ces trois années de thèse, apprécier énormément la chance de travailler dans un cadre extrêmement valorisant et dynamique sur un projet complet et passionnant avec la satisfaction de l'accompagner depuis la physique des ondes jusqu'aux premières applications cliniques.



# Bibliographie

- [1] Rebecca G Wells. “The role of matrix stiffness in regulating cell behavior”. Hepatology, vol. 47, no. 4, pp. 1394–400, 2008.
- [2] Randall S Gieni and Michael J Hendzel. “Mechanotransduction from the ecm to the genome : are the pieces now in place?”. J Cell Biochem, vol. 104, no. 6, pp. 1964–87, 2008.
- [3] Lev V Beloussov. “Mechanically based generative laws of morphogenesis”. Physical biology, vol. 5, no. 1, pp. 15009, 2008.
- [4] D Ingber. “Cellular mechanotransduction : putting all the pieces together again”. The FASEB Journal, vol. 20, pp. 811–827, 2006.
- [5] Susan J Crawford-Young. “Effects of microgravity on cell cytoskeleton and embryogenesis”. Int J Dev Biol, vol. 50, no. 2-3, pp. 183–91, 2006.
- [6] Masamichi Yamashita, Tomio Naitoh, and Richard J Wassersug. “Perspective on gravitational biology of amphibians”. Biological sciences in space, vol. 16, no. 4, pp. 245–70, 2002.
- [7] A Sarvazyan. “Shear acoustic properties of soft biological tissues in medical diagnostics”. The Journal of the Acoustical Society of America, vol. 93, no. 4, pp. 2329–2330, 1993.
- [8] Paul Hansma, Patricia Turner, Barney Drake, Eugene Yurtsev, Alexander Proctor, Phillip Mathews, Jason Lelujian, Connor Randall, Jonathan Adams, Ralf Jungmann, Federico Garza de Leon, Georg Fantner, Haykaz Mkrtchyan, Michael Pontin, Aaron Weaver, Morton B Brown, Nadder Sahar, Ricardo Rossello, and David Kohn. “The bone diagnostic instrument ii : indentation distance increase”. The Review of scientific instruments, vol. 79, no. 6, pp. 064303, 2008.
- [9] J De Riga and JL Leveque. “In vivo measurement of the stratum corneum elasticity”. Bioengineering and the skin, vol. 1, no. 1, pp. 13–23, 1985.
- [10] M Kirber, J Walsh, and J Singer. “Stretch-activated ion channels in smooth muscle : a mechanism for the initiation of stretch-induced contraction”. European Journal of Physiology, vol. 412, pp. 339–345, 1988.
- [11] P Kohl and F Sachs. “Mechanoelectric feedback in cardiac cells”. Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Mathematical and Physical Sciences, vol. 359, pp. 1173–1185, 2001.
- [12] Michèle Koenigsberger, Roger Sauter, Jean-Louis Béný, and Jean-Jacques Meister. “Effects of arterial wall stress on vasomotion”. Biophysical Journal, vol. 91, no. 5, pp. 1663–74, 2006.
- [13] Douglas L Miller, Sorin V Pislaru, and James E Greenleaf. “Sonoporation : mechanical dna delivery by ultrasonic cavitation”. Somat Cell Mol Genet, vol. 27, no. 1-6, pp. 115–34, 2002.
- [14] James J Choi, Mathieu Pernot, Scott A Small, and Elisa E Konofagou. “Noninvasive, transcranial and localized opening of the blood-brain barrier using focused ultrasound in mice”. Ultrasound in Medicine & Biology, vol. 33, no. 1, pp. 95–104, 2007.
- [15] W Phillips, P Larson, and B Towe. “Ultrasonically-assisted intracortical microstimulation of the rat”. Engineering in Medicine and Biology Society, pages 4217–4220, 2004.
- [16] W Phillips, R Martineau, J Sweeney, and B Towe. “Modulation of peripheral nerve excitability by high frequency ultrasound”. Engineering in Medicine and Biology, pages 2103–2104, 2002.
- [17] A Chapman. England’s leonardo : Robert hooke and the seventeenth-century scientific revolution. CRC Press, 2005.
- [18] Sidney F. Borg. Matrix-tensor methods in continuum mechanics. World Scientific, 1990.

- [19] Graham Woan. The cambridge handbook of physics formulas. Cambridge University Press, 2000.
- [20] Lawrence E. Kinsler. Fundamentals of acoustics. John Wiley and Sons Ltd, 1982.
- [21] J L Gennisson, S Catheline, S Chaffai, and M Fink. “Transient elastography in anisotropic medium : Application to the measurement of slow and fast shear waves speeds in muscles”. The Journal of the Acoustical Society of America, vol. 114, no. 1, pp. 536–541, 2003.
- [22] George Arfken. Mathematical methods for physicists. Elsevier Science & Technology, 1970.
- [23] Philip Kearey, Michael Brooks, and Ian Hill. “An introduction to geophysical exploration”. Blackwell Publishing, page 272, 2002.
- [24] A Sarvazyan, A R Skovoroda, S Emelianov, and J B Fowlkes. “Biophysical bases of elasticity imaging”. Acoustical Imaging, vol. 21, pp. 223–241, 1995.
- [25] K Graff. “Ultrasonics : Historical aspects”. Ultrasonics Symposium, pages 1–10, 1977.
- [26] J Wild and J Reid. “Application of echo-ranging techniques to the determination of structure of biological tissues”. Science, vol. 115, no. 2983, pp. 226–230, 1952.
- [27] Richard S. C. Cobbold. Foundations of biomedical ultrasound. Oxford University Press, 2007.
- [28] D P Shattuck, M D Weinshenker, S W Smith, and O T von Ramm. “Explososcan : a parallel processing technique for high speed ultrasound imaging with linear phased arrays”. The Journal of the Acoustical Society of America, vol. 75, no. 4, pp. 1273–82, 1984.
- [29] Grant M. Baxter, Paul L. P. Allan, and Patricia Morley. Clinical diagnostic ultrasound. Blackwell Publishing, 1999.
- [30] Wilhelm Schäferle. Ultrasonography in vascular diagnosis : A therapy-oriented textbook and atlas. Birkhäuser, 2005.
- [31] Bonita Anderson. Echocardiography : The normal examination and echocardiographic measurements. Blackwell Publishing, 2000.
- [32] Sverre Ødegaard, Odd Helge Gilja, and Hans Gregersen. Basic and new aspects of gastrointestinal ultrasonography. World Scientific, 2004.
- [33] Eberhard Merz and F Bahlmann. Ultrasound in obstetrics and gynecology : Textbook and atlas. Thieme, 2005.
- [34] Dennis Albert Casciato. Manual of clinical oncology. Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
- [35] H V. Nema and N Nema. Diagnostic procedures in ophthalmology. Alpha Science International, 2003.
- [36] D Hauri. Ultrasound in urology. S. Karger AG, 1990.
- [37] Stefano Bianchi, Carlo Martinoli, A L. Baert, L E Derchi, G Rizzatto, I F Abdelwahab, and M.P Zamorani. Ultrasound of the musculoskeletal system. Springer, 2007.
- [38] J Ophir, I Cespedes, H Ponnekanti, Y Yazdi, and X Li. “Elastography : a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues.”. Ultrasonic imaging, vol. 13, no. 2, pp. 111–134, 1991.
- [39] A Itoh, E Ueno, E Tohno, H Kamma, and H Takahashi. “Breast disease : Clinical application of us elastography for diagnosis”. Radiology, vol. 239, pp. 341–350, 2006.
- [40] A Tardivon, C El Khoury, F Thibault, A Wyler, B Barreau, and S Neuenschwander. “Elastography of the breast : a prospective study of 122 lesions”. Journal de radiologie, vol. 88, no. 5 Pt 1, pp. 657–62, 2007.
- [41] B S Garra, E I Cespedes, J Ophir, S R Spratt, R A Zuurbier, C M Magnant, and M F Pennanen. “Elastography of breast lesions : initial clinical results”. Radiology, vol. 202, no. 1, pp. 79–86, 1997.
- [42] R Muthupillai, D Lomas, P Rossman, and J Greenleaf. “Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves”. Science, vol. 269, no. 5232, pp. 1854–1857, 1995.
- [43] R Sinkus, M Tanter, S Catheline, J Lorenzen, C Kuhl, E Sondermann, and M Fink. “Imaging anisotropic and viscous properties of breast tissue by magnetic resonance-elastography”. Magnetic resonance in medicine, vol. 53, no. 2, pp. 372–387, 2005.

- [44] R Sinkus, J Lorenzen, D Schrader, M Lorenzen, M Dargatz, and D Holz. “High-resolution tensor mr elastography for breast tumour detection”. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 45, pp. 1649–1664, 2000.
- [45] L Huwart, F Peeters, R Sinkus, L Annet, and N Salameh. “Liver fibrosis : non-invasive assessment with mr elastography”. *NMR in Biomedicine*, vol. 19, no. 2, pp. 173–179, 2006.
- [46] Michael A Green, Lynne E Bilston, and Ralph Sinkus. “In vivo brain viscoelastic properties measured by magnetic resonance elastography”. *NMR in Biomedicine*, vol. 21, no. 7, pp. 755–64, 2008.
- [47] M A Dresner, G H Rose, P J Rossman, R Muthupillai, A Manduca, and R L Ehman. “Magnetic resonance elastography of skeletal muscle”. *Journal of magnetic resonance imaging : JMIR*, vol. 13, no. 2, pp. 269–76, 2001.
- [48] L Huwart, C Sempoux, E Vicaud, N Salameh, L Annet, E Danse, F Peeters, L ter Beek, J Rahier, and R Sinkus. “Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis”. *Gastroenterology*, vol. 135, no. 1, pp. 32–40, 2008.
- [49] B Larrat, Q C Chan, G Li, E S Yang, M Fink, and R Sinkus. “Anisotropic viscoelastic properties of the corpus callosum - application of high-resolution 3d mr-elastography to an alzheimer mouse model”. *Ultrasonics Symposium*, pages 676–679, 2007.
- [50] M Fatemi and J Greenleaf. “Ultrasound-stimulated vibro-acoustic spectrography”. *Science*, vol. 280, no. 5360, pp. 82–85, 1998.
- [51] G Torr. “The acoustic radiation force”. *American Journal of Physics*, vol. 52, no. 5, pp. 402–408, 1984.
- [52] G Silva. *Image formation in vibro-acoustography*. Mayo Clinic, 2003.
- [53] S Chen, M Fatemi, and J Greenleaf. “Quantifying elasticity and viscosity from measurement of shear wave speed dispersion”. *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 115, no. 6, pp. 2781–2785, 2004.
- [54] K Nightingale, M Palmeri, and R Nightingale. “On the feasibility of remote palpation using acoustic radiation force”. *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 110, no. 1, pp. 625–634, 2001.
- [55] Kathryn Nightingale, Rex Bentley, and Gregg Trahey. “Observations of tissue response to acoustic radiation force : opportunities for imaging”. *Ultrasonic imaging*, vol. 24, no. 3, pp. 129–38, 2002.
- [56] B Fahey, M Palmeri, and G Trahey. “Frame rate considerations for real-time abdominal acoustic radiation force impulse imaging”. *Ultrasonic imaging*, vol. 28, no. 4, pp. 193–210, 2006.
- [57] M Palmeri and K Nightingale. “On the thermal effects associated with radiation force imaging of soft tissue”. *IEEE Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control*, vol. 51, no. 5, pp. 551–565, 2004.
- [58] Kathryn Nightingale, Stephen McAleavey, and Gregg Trahey. “Shear-wave generation using acoustic radiation force : in vivo and ex vivo results”. *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 29, no. 12, pp. 1715–23, 2003.
- [59] M L Palmeri, M H Wang, J J Dahl, K D Frinkley, and K R Nightingale. “Quantifying hepatic shear modulus in vivo using acoustic radiation force”. *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 34, no. 4, pp. 546–58, 2008.
- [60] S Catheline. *Interférométrie-speckle ultrasonore : application à la mesure d’élasticité*. Université Paris VII, 1998.
- [61] S Catheline, J Thomas, F Wu, and M Fink. “Diffraction field of a low frequency vibrator in soft tissues using transient elastography”. *IEEE Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control*, vol. 46, no. 4, pp. 1013–1019, 1999.
- [62] J Gennisson. *Le palpeur acoustique : un nouvel outil d’investigations des tissus biologiques*. Université Paris 6, 2003.
- [63] L Sandrin, B Fourquet, JM Hasquenoph, S Yon, C Fournier, F Mal, C Christidis, M Ziol, B Poulet, F Kazemi, M Beaugrand, and R Palau. “Transient elastography : A new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis”. *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 29, no. 12, pp. 1705–1713, 2003.
- [64] W Walker, B Friemel, L Bohs, and G Trahey. “Real-time imaging of tissue vibration using a two-dimensional speckle tracking system”. *Ultrasonics Symposium*, vol. 2, pp. 873–877, 1993.

- [65] L Sandrin, M Tanter, S Catheline, and M Fink. "Shear modulus imaging with 2-d transient elastography". Ultrasonics, vol. 49, no. 4, pp. 426–435, 2002.
- [66] J Bercoff, S Chaffai, M Tanter, L Sandrin, S Catheline, M Fink, J L Gennisson, and M Meunier. "In vivo breast tumor detection using transient elastography". Ultrasound Med. Biol., vol. 29, no. 10, pp. 1387–1396, 2003.
- [67] M Muller, J Gennisson, Thomas Defieux, R Sinkus, P Annic, G Montaldo, M Tanter, and M Fink. "Full 3d inversion of the viscoelasticity wave propagation problem for 3d ultrasound elastography in breast cancer diagnosis.". Ultrasonics Symposium, pages 672–675, 2007.
- [68] A Sarvazyan, O Rudenko, S Swanson, and J Fowlkes. "Shear wave elasticity imaging : A new ultrasonic technology of medical diagnostics". Ultrasound in Medicine & Biology, vol. 24, no. 9, pp. 1419–1435, 1998.
- [69] J Bercoff. L'imagerie échographique ultrarapide et son application à l'étude de la viscoélasticité du corps humain. Ecole Supérieure de Physique et de Chimie Industrielle, 2004.
- [70] J Bercoff, M Tanter, and M Fink. "Supersonic shear imaging : a new technique for soft tissue elasticity mapping". IEEE Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control, vol. 51, no. 4, pp. 396–409, 2004.
- [71] J Bercoff, M Tanter, and M Fink. "Sonic boom in soft materials : The elastic cerenkov effect". Applied Physics Letters, vol. 84, no. 12, pp. 2202–2204, 2004.
- [72] [www.supersonicimagine.com](http://www.supersonicimagine.com). 2008.
- [73] R Beyer. "Radiation pressure in a sound wave". American Journal of Physics, vol. 18, no. 1, pp. 25–29, 1950.
- [74] P Westervelt. "Acoustic radiation pressure". The Journal of the Acoustical Society of America, vol. 29, no. 1, pp. 26–29, 1957.
- [75] J Rooney and W Nyborg. "Acoustic radiation pressure in a traveling plane wave". American Journal of Physics, vol. 40, no. 12, pp. 1825–1830, 1972.
- [76] B Chu and R Apfel. "Acoustic radiation pressure produced by a beam of sound". The Journal of the Acoustical Society of America, vol. 72, no. 6, pp. 1673–1687, 1982.
- [77] V Shutilov and M A Alferieff. Fundamental physics of ultrasound. CRC Press, 1988.
- [78] K Aki and P Richards. Quantitative seismology : Theory and methods. Freeman, vol. 2, 1980.
- [79] J Bercoff, M Tanter, M Muller, and M Fink. "The role of viscosity in the impulse diffraction field of elastic waves induced by the acoustic radiation force.". Ultrasonics, vol. 51, no. 11, pp. 1523–1536, 2004.
- [80] A Ben-Menahem. "The role of the shear mach number in earthquake source dynamics". Bulletin of the Seismological Society of America, vol. 66, no. 6, pp. 1787–1799, 1976.
- [81] K Olsen, R Madariaga, and R Archuleta. "Three-dimensional dynamic simulation of the 1992 landers earthquake". Science, vol. 278, no. 5339, pp. 834–838, 1997.
- [82] J Bercoff, M Tanter, S Chaffai, and M Fink. Ultrafast imaging of beamformed shear waves induced by the acoustic radiation force. application to transient elastography. IEEE Ultrasonics Symposium Proceedings, 2002.
- [83] M E Stratmeyer and F L Lizzi. "Special issue on the biological effects of ultrasound". IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control, vol. 33, no. 2, pp. 137–8, 1986.
- [84] A L Malcolm and G R Ter-Haar. "Ablation of tissue volumes using high intensity focused ultrasound". Ultrasound in Medicine & Biology, vol. 22, no. 5, pp. 659–669, 1996.
- [85] Mathieu Pernot, Jean-Francois Aubry, Mickael Tanter, Anne-Laure Boch, Fabrice Marquet, Michele Kujas, Danielle Seilhean, and Mathias Fink. "In vivo transcranial brain surgery with an ultrasonic time reversal mirror". J Neurosurg, vol. 106, no. 6, pp. 1061–6, 2007.
- [86] S Barnett and G Kossoff. Safety of diagnostic ultrasound. Informa Health Care, 1998.
- [87] J Lu. "2d and 3d high frame rate imaging with limited diffraction beams". IEEE Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control, vol. 44, no. 4, pp. 839–856, 1997.

- [88] T Loupas, J Powers, and R Gill. "An axial velocity estimator for ultrasound blood flow imaging, based on a full evaluation of the two-dimensional autocorrelation approach". IEEE Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control, vol. 42, no. 4, pp. 672–688, 1995.
- [89] M Tanter, J Bercoff, L Sandrin, and M Fink. "Ultrafast compound imaging for 2-d motion vector estimation : application to transient elastography". Ultrasonics, vol. 49, no. 10, pp. 1363–1374, 2002.
- [90] T Defieux, J Genisson, M Tanter, and M Fink. Ultrafast imaging of in vivo muscle contraction using ultrasound. Applied Physics Letters, vol. 89, 2006.
- [91] G Silva, J Greenleaf, and M Fatemi. "A numerical simulation study of three linear array arrangements for vibro-acoustography". Ultrasonics, vol. 1, pp. 544–547, 2003.
- [92] S K Jespersen, J E Wilhjelm, and H Sillesen. "Multi-angle compound imaging". Ultrasonic imaging, vol. 20, no. 2, pp. 81–102, 1998.
- [93] R Entrekin, P Jackson, J Jago, and B Porter. "Real time spatial compound imaging in breast ultrasound : Technology and early clinical experience". Medicamundi, vol. 43, no. 3, pp. 35–43, 1999.
- [94] C Burckhardt. "Speckle in ultrasound b-mode scans". IEEE Transactions on Sonics and Ultrasonics, vol. 25, no. 1, pp. 1–6, 1978.
- [95] T Tuthill, R Sperry, and K Parker. "Deviations from rayleigh statistics in ultrasonic speckle.". Ultrasonic imaging, vol. 10, no. 2, pp. 81–89, 1988.
- [96] M Tanter, J Bercoff, A Athanasiou, T Defieux, JL Genisson, G Montaldo, M Muller, A Tardivon, and M Fink. "Quantitative assessment of breast lesion viscoelasticity : initial clinical results using supersonic shear imaging". Ultrasound in Medicine & Biology, vol. 34, no. 9, pp. 1373–1386, 2008.
- [97] F Sardanelli, G Giuseppetti, and P Panizza. "Sensitivity of mri versus mammography for detecting foci of multifocal, multicentric breast cancer in fatty and dense breasts using the whole-breast pathologic examination as a gold standard.". American Journal of Roentgenology, vol. 183, pp. 1149–1157, 2004.
- [98] C Kuhl. "Current status of breast mr imaging\* part 2. clinical applications". Radiology, , no. 244, pp. 672–691, 2007.
- [99] American College of Radiology. Breast imaging reporting and data system (bi-rads), ultrasound 4th edition. American College of Radiology, 2003.
- [100] A Samani, J Zubovits, and D Plewes. "Elastic moduli of normal and pathological human breast tissues : an inversion-technique-based investigation of 169 samples.". Physics in Medicine and Biology, vol. 52, pp. 1565–1576, 2007.
- [101] K Parker and R M Lerner. "Sonoelasticity of organs : shear waves ring a bell". Journal of Ultrasound in Medicine, vol. 11, no. 8, pp. 387–392, 1992.
- [102] A R Skovoroda, S Y Emelianov, and M O'Donnell. "Tissue elasticity reconstruction based on ultrasonic displacement and strain images". IEEE Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control, vol. 42, no. 4, pp. 747–765, 1995.
- [103] S Levinson, M Shinagawa, and T Sato. "Sonoelastic determination of human skeletal muscle elasticity". Journal of Biomechanics, vol. 28, no. 10, pp. 1145–1154, 1995.
- [104] TL Chenevert, AR Skovoroda, and MO'Donnell. "Elasticity reconstructive imaging by means of stimulated echo mri". Magnetic resonance in medicine, vol. 39, no. 3, pp. 482–490, 1998.
- [105] S A Kruse. "Tissue characterization using magnetic resonance elastography : preliminary results". Physics in Medicine and Biology, vol. 45, pp. 1579–1590, 2000.
- [106] R Sinkus, M Tanter, T Xydeas, and S Catheline. "Viscoelastic shear properties of in vivo breast lesions measured by mr elastography". Magnetic Resonance Imaging, vol. 23, no. 2, pp. 159–165, 2005.
- [107] J Ophir, I Cespedes, B Garra, and H Ponnekanti. "Elastography : Ultrasonic imaging of tissue strain and elastic modulus in vivo". European Journal of Ultrasound, vol. 3, no. 1, pp. 49–70, 1996.
- [108] J Ophir, B Garra, F Kallel, E Konofagou, TA Krouskop, R Righetti, and T Varghese. "Elastographic imaging". Ultrasound in Medicine & Biology, vol. 26, pp. 23–29, 2000.

- [109] TJ Hall, Y Zhu, and Cs Spalding. "In vivo real-time freehand palpation imaging". Ultrasound in Medicine & Biology, vol. 29, no. 3, pp. 427–435, 2003.
- [110] L Sandrin, S Catheline, M Tanter, and X Hennequin. "Time-resolved pulsed elastography with ultrafast ultrasonic imaging". Ultrasonic imaging, vol. 21, no. 4, pp. 259–272, 1999.
- [111] L Sandrin, M Tanter, J Gennisson, S Catheline, and M Fink. "Shear elasticity probe for soft tissues with 1-d transient elastography". Ultrasonics, vol. 49, no. 4, pp. 436–446, 2002.
- [112] Food Drug Administration. Information for manufacturers seeking marketing clearance of diagnostic ultrasound system and transducers. 2008.
- [113] D Plewes, J Bishop, A Samani, and J Sciarretta. "Visualization and quantification of breast cancer biomechanical properties with magnetic resonance elastography". Physics in Medicine and Biology, vol. 45, pp. 1591–1610, 2000.
- [114] K Nightingale, P Kornguth, and W Walker. "A novel ultrasonic technique for differentiating cysts from solid lesions : preliminary results in the breast.". Ultrasound in Medicine & Biology, vol. 21, no. 6, pp. 745–751, 1995.
- [115] M Pinzani, K Rombouts, and S Colagrande. "Fibrosis in chronic liver diseases : diagnosis and management". Journal of hepatology, vol. 42, no. 1, pp. 22–36, 2005.
- [116] N Afdhal. "Diagnosing fibrosis in hepatitis c : is the pendulum swinging from biopsy to blood tests?". Hepatology, vol. 37, no. 5, pp. 972–974, 2003.
- [117] K Ishak, A Baptista, L Bianchi, F Callea, J De Groote, F Gudat, H Denk, V Desmet, G Korb, R N Macsween, M J Phillips, B G Portmann, H Poulsen, P J Scheuer, M Schmid, and H Thaler. "Histological grading and staging of chronic hepatitis". Journal of hepatology, vol. 22, no. 6, pp. 696–699, 1995.
- [118] SL Friedman. "Liver fibrosis : from bench to bedside". Journal of hepatology. Supplement, vol. 38, no. 1, pp. 38–53, 2003.
- [119] J Cadranel, P Rufat, and F Degos. "Practices of liver biopsy in france : Results of a prospective nationwide survey". Hepatology, vol. 32, no. 3, pp. 477–481, 2003.
- [120] L Castera, I Negre, K Samii, and C Buffet. "Pain experienced during percutaneous liver biopsy.". Hepatology, vol. 30, no. 6, pp. 1529–1530, 1999.
- [121] A Regev, M Berho, L Jeffers, C Milikowski, E G Molina, N T Pyrsopoulos, Z Z Feng, K R Reddy, and E R Schiff. "Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic hcv infection". American Journal of Gastroenterology, vol. 97, no. 10, pp. 2614–2618, 2002.
- [122] B Maharaj, R J Maharaj, W P Leary, R M Cooppan, A D Naran, D Pirie, and D Pudifin. "Sampling variability and its influence on the diagnostic yields of percutaneous needle biopsy of the liver.". Lancet, vol. 8840, pp. 523–525, 1986.
- [123] P Bedossa, T Poynard, S Naveau, and E Martin. "Observer variation in assessment of liver biopsies of alcoholic patients". Alcoholism : Clinical and Experimental Research, vol. 12, no. 1, pp. 173–178, 1988.
- [124] The French Metavir Cooperative Study Group. "Introbserver and interobserver variations in liver biopsy interpretations in patients with chronic hepatitis c.". Hepatology, vol. 20, pp. 15–20, 1994.
- [125] C T Wai, J K Greenson, R J Fontana, J D Kalbfleisch, J A Marrero, Hari S Conjeevaram, and A S F Lok. "A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with ...". Hepatology, vol. 38, no. 2, pp. 518–526, 2003.
- [126] A Suzuki, P Angulo, J Lymp, D Li, and S Satomura. "Hyaluronic acid, an accurate serum marker for severe hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease.". Liver International, vol. 25, no. 4, pp. 779–786, 2005.
- [127] K Patel, A Lajoie, S Pianko, C Behling, D Bylund, p Pockros, L M Blatt, A Conrad, and J G Mchutchison. "Clinical use of hyaluronic acid as a predictor of fibrosis change in hepatitis c". Journal of Gastroenterology and Hepatology, vol. 18, no. 3, pp. 253–257, 2003.
- [128] E Ono, Y Shiratori, T Okudaira, and M Imamura. "Platelet count reflects stage of chronic hepatitis c". Hepatology Research, vol. 15, no. 3, pp. 192–200, 1999.



- [129] F Imbert-Bismut, V Ratziu, L Pieroni, and F Charlotte. "Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis c virus infection : a prospective study.". Lancet, vol. 357, no. 92262, pp. 1069–1075, 2001.
- [130] R Bataller and D A Brenner. "Liver fibrosis". Journal of Clinical Investigation, vol. 115, pp. 209–218, 2005.
- [131] RE Stauber and C Lackner. "Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis in chronic hepatitis c". World Journal of Gastroenterology, vol. 13, no. 32, pp. 4287–4294, 2007.
- [132] M Beaugrand. "How to asses liver fibrosis and for what purpose?". Journal of hepatology, vol. 44, pp. 444–445, 2006.
- [133] DMS Klatt, P Ashbach, J Rump, S Oaoazoglou, R Somasundaram, J Modrow, and I Sack. "In vivo determination of hepatic stiffness using steady-state free precession magnetic resonance elastography.". Investigative Radiology, vol. 41, no. 12, pp. 841–848, 2006.
- [134] D Aguirre, C Behling, E Alpert, and T Hassanein. "Liver fibrosis : Noninvasive diagnosis with double contrast material-enhanced mr imaging". Radiology, vol. 239, pp. 425–437, 2006.
- [135] W Yeh, P Li, Y Jeng, H Hsu, P Kuo, M Li, P M Lang, and P H Lee. "Elastic modulus measurements of human liver and correlation with pathology.". Ultrasound in Medicine & Biology, vol. 28, no. 4, pp. 467–74, 2002.
- [136] L Castéra, J Vergniol, J Foucher, and B Le Bail. "Prospective comparison of transient elastography, fibrotest, apri, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis c.". Gastroenterology, vol. 128, no. 2, pp. 343–350, 2005.
- [137] J Foucher, E Chanteloup, J Vergniol, and L Castéra. "Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (fibroscan) : a prospective study". Gut, vol. 55, pp. 403–408, 2005.
- [138] H Saito, S Tada, N Nakamoto, K Kitamura, H Horikawa, S Kurita, Y Saito, H Iwai, and H Ishii. "Efficacy of non-invasive elastometry on staging of hepatic fibrosis". Hepatology Research, vol. 29, no. 2, pp. 97–103, 2004.
- [139] M Ziol, A Handra-Luca, A Kettaneh, and C Christidis. "Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis c". Hepatology, vol. 41, no. 1, pp. 48–54, 2005.
- [140] M Friedrich-Rust, M Ong, E Herrmann, and V Dries. "Real-time elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic viral hepatitis". American Journal of Roentgenology, vol. 188, pp. 758–764, 2007.
- [141] Bok Y Lee, Glenn Butler, and Noori Al-Waili. "Noninvasive assessment of visco-elasticity in the presence of accumulated soft tissue fluid". J Surg Res, vol. 141, no. 2, pp. 289–93, 2007.
- [142] Raffaella Righetti, Brian S Garra, Louise M Mobbs, Christina M Kraemer-Chant, Jonathan Ophir, and Thomas A Krouskop. "The feasibility of using poroelastographic techniques for distinguishing between normal and lymphedematous tissues in vivo". Physics in Medicine and Biology, vol. 52, no. 21, pp. 6525–41, 2007.
- [143] B Maton, G Thiney, A Ouchène, P Flaud, and P Barthelemy. "Intramuscular pressure and surface emg in voluntary ankle dorsal flexion : Influence of elastic compressive stockings". Journal of electromyography and kinesiology : official journal of the International Society of Electrophysiological Kinesiology, vol. 16, no. 3, pp. 291–302, 2006.
- [144] E Zabolotskaya, M Hamilton, and Y Ilinskii. "Modeling of nonlinear shear waves in soft solids". The Journal of the Acoustical Society of America, vol. 116, no. 5, pp. 2807–2813, 2004.
- [145] J Gennisson, M Rénier, S Catheline, and C Barrière. "Acoustoelasticity in soft solids : Assessment of the nonlinear shear modulus with the acoustic radiation force.". The Journal of the Acoustical Society of America, vol. 122, no. 6, pp. 3211–3219, 2007.
- [146] D Paris and F Paris. "Passive stiffness is increased in soleus muscle of desmin knockout mouse". Muscle & Nerve, vol. 24, no. 8, pp. 1090–1092, 2001.
- [147] J Nelder and R Mead. A simplex method for function minimization. The Computer Journal, 1965.

- [148] S Catheline, J L Gennisson, G Delon, M Fink, R Sinkus, S Abouelkaram, and J Culioli. "Measurement of viscoelastic properties of homogeneous soft solid using transient elastography : An inverse problem approach.". The Journal of the Acoustical Society of America, vol. 116, no. 6, pp. 3734–3741, 2004.
- [149] Karl F. Graff. "Wave motion in elastic solids". Ohio State University Press, page 649, 1975.
- [150] Sebastian Papazoglou, Jens Rump, Jürgen Braun, and Ingolf Sack. "Shear wave group velocity inversion in mr elastography of human skeletal muscle". Magnetic resonance in medicine. Society of Magnetic Resonance in Medicine, vol. 56, no. 3, pp. 489–97, 2006.
- [151] A Sandow. "Excitation-contraction coupling in skeletal muscle". Pharmacological Reviews, vol. 17, no. 3, pp. 265–309, 1965.
- [152] I Telley and J Denoth. "Sarcomere dynamics during muscular contraction and their implications to muscle function". Journal of Muscle Research and Cell Motility, vol. 28, pp. 89–104, 2007.
- [153] Uwe Ackermann. "'pdq physiology'". Decker Incorporated, page 520, 2002.
- [154] A Sandow. "Electromechanical transforms and the mechanism of excitation-contraction coupling.". Journal of mechanochemistry & cell motility, vol. 2, no. 3, pp. 193–207, 1973.
- [155] D Farina, W Muhammad, E Fortunato, and O Meste. "Estimation of single motor unit conduction velocity from surface electromyogram signals detected with linear electrode arrays.". Medical and Biological Engineering and Computing, pages 225–236, 2001.
- [156] A Eberstein and J Goodgold. "Slow and fast twitch fibers in human skeletal muscle". American Journal of Physiology, vol. 215, no. 3, pp. 535–541, 1968.
- [157] R Segal. "Use of imaging to assess normal and adaptive muscle function". Physical Therapy, vol. 87, no. 6, pp. 704–718, 2007.
- [158] M J Aminoff. Electromyography in clinical practice. Addison-Wesley Pub. Co., Medical/Nursing Division, 1978.
- [159] D Farina, M Pozzo, E Merlo, A Bottin, and R Merletti. "Assessment of average muscle fiber conduction velocity from surface emg signals during fatiguing dynamic contractions.". IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 51, no. 8, pp. 1383–1393, 2004.
- [160] AAEM. "Technology review : The use of surface emg in the diagnosis and treatment of nerve and muscle disorders". Muscle Nerve, vol. 8, pp. S239–S242, 1999.
- [161] C Orizio. "Muscle sound : bases for the introduction of a mechanomyographic signal in muscle studies.". Crit Rev Biomed Eng, vol. 21, no. 3, pp. 201–243, 1993.
- [162] Y Yoshitake, M Shinohara, H Ue, and T Moritani. "Characteristics of surface mechanomyogram are dependent on development of fusion of motor units in humans.". Journal of Applied Physiology, vol. 93, no. 5, pp. 1744–1752, 2002.
- [163] J Viby-Mobensen, E Jensen, J Werner, and H N Kirkegaard. "Measurement of acceleration : a new method of monitoring neuromuscular function". Acta anaesthesiologica scandinavica, vol. 32, no. 1, pp. 45–48, 1988.
- [164] T M Hemmerling. "Neuromuscular monitoring. part 1 : Review and update". Anesthesiology Rounds, University of Montreal, vol. 3, no. 3, pp. 6, 2004.
- [165] T M Hemmerling. "Neuromuscular monitoring. part 2 : A review and update". Anesthesiology Rounds, University of Montreal, vol. 3, no. 4, pp. 1, 2004.
- [166] C Patten, R Meyer, and J Fleckenstein. "T2 mapping of muscle". Semin Musculoskelet Radiol, vol. 7, pp. 297–307, 2003.
- [167] S Pillen, M van Keimpema, and R Nievelstein. "Skeletal muscle ultrasonography : Visual versus quantitative evaluation". Ultrasound in Medicine & Biology, vol. 32, no. 9, pp. 1315–1321, 2006.
- [168] R Taylor, T B Price, D L Rothman, R G Shulman, and G I Shulman. "Validation of <sup>13</sup>c nmr measurement of human skeletal muscle glycogen by direct biochemical assay of needle biopsy samples.". Magnetic resonance in medicine, vol. 27, no. 1, pp. 13–20, 1992.

- [169] G Pappas, D Asakawa, S Delp, F Zajac, and J Drace. "Nonuniform shortening in the biceps brachii during elbow flexion". Journal of Applied Physiology, vol. 92, pp. 2381–2392, 2002.
- [170] N Grubb, A Fleming, G Sutherland, and K Fox. "Skeletal muscle contraction in healthy volunteers : assessment with doppler tissue imaging.". Radiology, vol. 194, pp. 837–842, 1995.
- [171] R Witte, D Dow, R Olafsson, Y Shi, and MO'Donnell. "High resolution ultrasound imaging of skeletal muscle dynamics and effects of fatigue". Proceedings of the IEEE on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, pages 764–767, 2004.
- [172] R Witte, K Kim, B Martin, and MO'Donnell. Effect of fatigue on muscle elasticity in the human forearm using ultrasound strain imaging. Engineering in Medicine and Biology Society, 2006.
- [173] Yuan cheng Fung. Biomechanics : Mechanical properties of living tissues. Springer, 1993.
- [174] B Forrester and D Petrofsky. "Effect of electrode size, shape, and placement during electrical stimulation". The Journal of Applied Research, vol. 4, no. 2, pp. 346–354, 2004.
- [175] D Farina and R Merletti. "Methods for estimating muscle fibre conduction velocity from surface electromyographic signals". Medical and Biological Engineering and Computing, vol. 42, pp. 432–445, 2004.
- [176] Paul J Blijham, Gerald J D Hengstman, Henk J Ter Laak, Bazel G M Van Engelen, and Machiel J Zwartz. "Muscle-fiber conduction velocity and electromyography as diagnostic tools in patients with suspected inflammatory myopathy : a prospective study". Muscle & Nerve, vol. 29, no. 1, pp. 46–50, 2004.
- [177] K Mase, H Kamimura, S Imura, and K Kitagawa. "Relationship between muscle fiber conduction velocity and muscle strength in patients with joint disorder of the lower limb.". Journal of Physical Therapy Science, vol. 18, no. 2, pp. 115–121, 2006.
- [178] S Morimoto and S Takemori. "Initial mechanomyographical signals from twitching fibers of human skeletal muscle.". Acta Physiologica, vol. 191, pp. 319–327, 2007.
- [179] K Sabra, S Conti, P Roux, and W Kuperman. Passive in vivo elastography from skeletal muscle noise. Applied Physics Letters, , no. 90, 2007.
- [180] Peter Kohl and Ursula Ravens. "Cardiac mechano-electric feedback : past, present, and prospect". Prog Biophys Mol Biol, vol. 82, no. 1-3, pp. 3–9, 2003.
- [181] N Mallouk and B Allard. "Stretch-induced activation of  $Ca^{2+}$ -activated  $K^{+}$  channels in mouse skeletal muscle fibers". American Journal of Physiology- Cell Physiology, vol. 278, pp. 473–479, 2000.
- [182] K Akataki, K Mita, M Watakabe, and K Itoh. "Mechanomyogram and force relationship during voluntary isometric ramp contractions of the biceps brachii muscle.". European Journal of Applied Physiology, vol. 84, pp. 19–25, 2001.
- [183] C Orizio, M Gobbo, B Diemont, F Esposito, and A Veicsteinas. "The surface mechanomyogram as a tool to describe the influence of fatigue on biceps brachii motor unit activation strategy. historical basis and novel evidence.". European Journal of Applied Physiology, vol. 90, pp. 326–336, 2003.
- [184] G Trager, G Michaud, S Deschamps, and T Hemmerling. "Comparison of phonomyography, kinemyography and mechanomyography for neuromuscular monitoring.". Canadian Journal of Anesthesia, vol. 53, no. 2, pp. 130–135, 2006.
- [185] J Blok, J van Dijk, G Drost, M Zwartz, and D F Stegman. "A high-density multichannel surface electromyography system for the characterization of single motor units.". Review of Scientific Instruments, vol. 73, no. 4, pp. 1887–1897, 2002.
- [186] E Schulte, D Farina, G Rau, R Merletti, and C Disselhorst-Klug. "Single motor unit analysis from spatially filtered surface electromyogram signals. part 2 : conduction velocity estimation.". Medical and Biological Engineering and Computing, vol. 41, pp. 338–345, 2003.
- [187] Hiroshi Kanai. "Propagation of spontaneously actuated pulsive vibration in human heart wall and in vivo viscoelasticity estimation". IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control, vol. 52, no. 11, pp. 1931–42, 2005.
- [188] Elisa E Konofagou, Simon Fung-Kee-Fung, Jianwen Luo, and Mathieu Pernot. "Imaging the mechanics and electromechanics of the heart". Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Conference, vol. Suppl, pp. 6648–51, 2006.

- [189] Hideyuki Hasegawa, Hiroshi Kanai, and Yoshiro Koiwa. “Detection of lumen-intima interface of posterior wall for measurement of elasticity of the human carotid artery”. IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control, vol. 51, no. 1, pp. 93–108, 2004.

# Publications

- "Shear Wave Spectroscopy for *in vivo* quantification of human soft tissues visco-elasticity."  
Thomas Deffieux, Gabriel Montaldo, Mickael Tanter and Mathias Fink  
*IEEE Transactions on Medical Imaging*, *accepted, under press*
- "Assessment of the Mechanical Properties of the Musculoskeletal System Using 2D and 3D Very High Frame Rate."  
Thomas Deffieux, Jean Luc Gennisson, Mickael Tanter and Mathias Fink  
*IEEE Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, *accepted, under press*
- "Ultrafast imaging of *in vivo* muscle contraction using ultrasound."  
Thomas Deffieux, Jean-Luc Gennisson, Antoine Nordez, Mickael Tanter and Mathias Fink  
*Applied Physics Letters*, *Volume 89, Issue 18, October 2006*
- "Quantitative viscoelasticity mapping of human liver using supersonic shear Imaging : preliminary *in vivo* feasibility study."  
Marie Muller, Jean-Luc Gennisson, Thomas Deffieux, Mickaël Tanter, and Mathias Fink.  
*Ultrasound in Medicine and Biology*. *accepted, under press*
- "Quantitative assessment of breast lesion viscoelasticity : initial clinical results using supersonic shear imaging."  
Mickael Tanter, Jeremy Bercoff, Alexandra Athanasiou, Thomas Deffieux, Jean-Luc Gennisson, Gabriel Montaldo, Marie Muller, Anne Tardivon and Mathias Fink  
*Ultrasound in Medicine and Biology*. *April 2008*
- "Elastography using ultrasound or magnetic resonance : New imaging tools for cancer diagnosis."  
Mickael Tanter, Jérémy Bercoff, Ralph Sinkus, Thomas Deffieux, Jean-Luc Gennisson and Mathias Fink  
*Médecine Nucléaire*, *Volume 31, Issue 4, April 2007, Pages 132-141*
- "Fibertract segmentation in position orientation space from high angular resolution diffusion MRI."  
Patrick Hagmann, Lisa Jonasson, Thomas Deffieux, Reto Meuli, Jean-Philippe Thiran, VJ Wedeen  
*Neuroimage*, *Volume 32, Issue 2, August 2006, Pages 665-675*



# Conférences

## IEEE Ultrasonics Symposium, Beijing, China, Novembre 2008 (non présent)

- *ShearWave<sup>TM</sup> Elastography : A new real time imaging mode for assessing quantitatively soft tissue viscoelasticity.*  
Bercoff\* J., Criton A., Cohen Bacrie C., Souquet J., Tanter M., Gennisson J.L., Deffieux T., Fink M., Juhan V., Colavolpe A., Amy D. et Athanasiou A
- *Full 3D elasticity reconstruction using supersonic shear imaging technique for breast cancer diagnosis.*  
Gennisson\* J.-L., Felix N., Deffieux T., Bercoff J., Sinkus R., Boudet F., Tanter M., Fink M.

## IEEE Ultrasonics Symposium, New-York, USA, Octobre 2007

- *Active and passive muscle properties assessed by ultrasound techniques.*  
Deffieux\* T., Gennisson J.-L., Montaldo G., Tanter M., Fink M.
- *Full 3D inversion of the viscoelasticity wave propagation problem for 3D ultrasound elastography in breast cancer diagnosis.*  
Muller M., Gennisson\* J.-L., Deffieux T., Sinkus R., Annic, P., Montaldo, G., Tanter M., Fink M.
- *Elastography as a tool to diagnose liver fibrosis - A comparison between Supersonic Shear Imaging and 3D MR Elastography for a rat model.*  
J. L. Gennisson, N. Salameh, T. Deffieux, B. Larrat, M. Tanter, R. Sinkus\*, B. van Beers, M. Fink
- *Quantitative in vivo imaging of liver stiffness using the Supersonic Shear Imaging technique.*  
T. Deffieux, J.-L. Gennisson, M. Couade, J. Bercoff, M. Tanter\*, M. Fink

## Sixth International Conference on the Ultrasonic Measurement and Imaging of Tissue Elastography, Santa Fe, USA, Octobre 2007

- *Mechanical muscle properties : transient elastography and 3D ultrasound ultrafast imaging.*  
T Deffieux\*, JL Gennisson, J Bercoff, M Tanter, M Fink
- *3D ultrasound elastography for breast cancer diagnosis.*  
M Muller, JL Gennisson\*, T Deffieux, R Sinkus, P Annic, G Montaldo, M Tanter, M Fink
- *The supersonic shear imaging as a quantitative tool for imaging in vivo liver stiffness.*  
T Deffieux, JL Gennisson, M Muller, M Couade, J Bercoff, M Tanter\*, M Fink
- *Diagnostic of liver fibrosis in rats - Comparison between supersonic shear imaging and MR elastography.*  
N Salameh, JL Gennisson, B Larrat, T Deffieux, M Tanter, R Sinkus\* , B van Beers, M Fink

## 10èmes Journées d'Acoustique Physique, Sous-marine et Ultra-Sonore, Paris, Mai 2007

- *Elastographie ultrasonore tri-dimensionnelle : application au diagnostic du cancer du sein.*  
M. Muller\*, J.L. Gennisson, T. Deffieux, R. Sinkus, P. Annic, G. Montaldo, M. Tanter et M. Fink
- *Echographie ultrapide appliquée au suivi in vivo de la contraction musculaire.*  
T. Deffieux\*, J.L. Gennisson, M. Tanter et M. Fink

## IEEE Ultrasonics Symposium, Vancouver, Canada, Octobre 2006

- *A 3D elastography system based on the concept of ultrasound-computed tomography for in vivo breast examination.*  
Pernot M., Deffieux T., Gennisson\* J.L., Tanter M., Fink M., Sinkus R., Annic P., Cudeiro F., Montaldo G., Bercoff J.
- *Ultrafast ultrasonic imaging of in vivo muscle contraction.*  
Deffieux\* T., Gennisson J.-L., Tanter M., Fink

**Fifth International Conference on the Ultrasonic Measurement and Imaging of Tissue Elastography, Snowbird, USA, Octobre 2006**

- *Ultrafast ultrasonic imaging applied to measurements of in vivo muscle contraction features.*  
T. Deffieux\*, J.-L. Gennisson, M. Tanter, M. Fink
- *A 3D transient elastography system designed for in vivo breast examination.*  
J.-L. Gennisson\*, T. Deffieux, R. Sinkus, M. Pernot, M. Tanter, and M. Fink

**IEEE SPIE 2005 (non présent)**

- *Image reconstruction in variable density acoustic tomography.*  
Mark A. Anastasio\*, Daxin Shi and Thomas Deffieux



## Palpation par force de radiation ultrasonore et échographie ultrarapide : Applications à la caractérisation tissulaire *in vivo*.

L'échographie constitue aujourd'hui un des piliers de l'imagerie médicale. Appliquée en clinique depuis plus de quarante ans, elle repose sur les ultrasons, ondes mécaniques de compression à hautes fréquences, pour réaliser des images principalement morphologiques des organes. Développée plus récemment, l'élastographie permet de sonder directement les propriétés viscoélastiques des tissus et pourrait ainsi renseigner sur l'état pathologique des tissus comme le fait la palpation du médecin.

L'élastographie transitoire, basée sur l'étude de la propagation des ondes de cisaillement naturelles ou artificielles, permet une mesure quantitative de ces propriétés viscoélastiques. Combinant la pression de radiation ultrasonore, véritable palpation à distance, et l'échographie ultrarapide, le Supersonic Shear Imaging peut générer et suivre des ondes de cisaillement *in vivo* en quelques millisecondes. On peut alors, par inversion de l'équation d'onde, former des cartes d'élasticité du milieu.

Nous proposons ici une nouvelle méthode de reconstruction des cartes d'élasticité, plus robuste, qui est ensuite appliquée, *in vivo* et en clinique, à l'imagerie des lésions du sein, à l'étude de la fibrose du foie ainsi qu'à celle des maladies neuromusculaires.

Une méthode de mesure de la dispersion de l'onde de cisaillement générée est aussi proposée et testée *in vivo*. Elle permet de retrouver, en une seule acquisition, les propriétés viscoélastiques complètes des tissus et a été appliquée au foie et au muscle de plusieurs volontaires sains.

Finalement, nous nous intéressons à l'échographie ultrarapide de la contraction du muscle, déclenchée par électrostimulation. Cette méthode, locale et transitoire, permet de retrouver les paramètres clés de la réponse musculaire et offre ainsi, couplée avec l'électromyographie, des perspectives cliniques très intéressantes pour l'étude de la physiologie du muscle ou les maladies neuromusculaires.